

Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
Facultad de Medicina

Manifestaciones y formas clínicas de dengue en  
población afro descendiente y mestiza y su correlación  
con hipertensión arterial en el período de Enero a  
Octubre de 2015 en el Hospital Delfina Torres de  
Concha de la ciudad de Esmeraldas

Disertación previa la obtención de título de  
Médico cirujano

Autores:

Juan Antonio Sierra Bottero  
Fernando Israel Zumárraga López

Director:

Dr. Francisco Pérez Pazmiño

Director Metodológico:

Dr. Rommel Espinoza de Los Monteros

Quito, 2016



## **AGRADECIMIENTOS:**

*Para la persona que me hizo hombre médico y persona.*

*La persona que me lo dio todo. A mi viejo*

**Juan**

*A las personas que me han apoyado incondicionalmente.*

*Y por quienes he logrado ser lo que soy, Mi familia.*

**Fernando**

## **TABLA DE CONTENIDO**

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1.- Epidemiología.....	3
2.2.- Factores de Riesgo .....	4
2.3.- Características del Virus .....	9
2.4.- Inmunopatogénesis .....	12
2.5.- Fisiopatología y Disfunción Endotelial .....	15
2.6.- Diagnóstico diferencial .....	17
2.7.- Manifestaciones Clínicas .....	18
2.8.- Comorbilidades en la enfermedad Dengue .....	21
2.9.- Dengue Grave .....	22
2.10.- Diagnóstico .....	24
2.11.- Tratamiento .....	28
2.12.- Impacto en la Salud Pública.....	31
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....	35
3.1.- Justificación .....	35
3.2.- Problema de investigación .....	36
3.3.- Objetivos.....	36
3.3.1.- Objetivo General.....	36
3.3.2.- Objetivos específicos .....	36
3.4.- Hipótesis .....	37
3.5.- Operacionalización de variables .....	37
3.6.- Matriz de variables.....	38
3.7.- Universo y muestra .....	39
3.7.1.- Universo.....	39
3.7.2.- Muestra .....	39
3.8.- Tipo de muestreo .....	39
3.9.- Tipo de estudio.....	40
3.10.- Criterios de inclusión .....	40
3.11.- Criterios de exclusión .....	40

3.12.- Plan de análisis de datos .....	40
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	41
4.1.- Características Sociodemográficas .....	41
4.1.1.- Distribución por sexo.....	41
4.1.2.- Distribución por etnia .....	42
4.1.3.- Distribución por grupo etario .....	43
4.2.- Características Clínicas.....	44
4.2.1.- Distribución de acuerdo a la forma clínica.....	44
4.2.2.- Distribución de paciente con presencia o ausencia de hipertensión arterial .....	45
4.2.3.- Distribución de manifestaciones clínicas .....	46
4.3.- Análisis bivarial .....	48
4.3.1.- Relación entre la forma clínica de dengue según sexo.....	48
4.3.2.- Relación entre la forma clínica de dengue según etnia .....	49
4.3.3.- Relación entre la forma clínica del dengue y grupo etario .....	50
4.3.4.- Relación de la forma clínica del dengue y la presencia de hipertensión arterial .....	51
4.3.5.- Relación de las manifestaciones clínicas según sexo .....	53
4.3.6.- Relación de las manifestaciones clínicas según etnia.....	55
4.3.7.- Relación de las manifestaciones clínicas según grupo etario .....	57
4.3.8.- Relación de las manifestaciones clínicas con la forma clínica de dengue .....	61
4.3.9.- Relación de las manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial .....	63
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	65
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	70
6.1.- Conclusiones.....	70
6.2.- Recomendaciones .....	71
BIBLIOGRAFÍA .....	72
APÉNDICE .....	77

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por Sexo .....	41
Tabla 2. Distribución por Etnia.....	42
Tabla 3. Distribución por Grupo etario .....	43
Tabla 4. Distribución de acuerdo a la Forma clínica .....	44
Tabla 5. Distribución de presencia o ausencia de Hipertensión arterial .....	45
Tabla 6. Distribución de manifestaciones clínicas .....	46
Tabla 7. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue .....	48
Tabla 8. Prueba de $\chi^2$ de formas clínica según el sexo.....	48
Tabla 9. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue .....	49
Tabla 10. Prueba de $\chi^2$ de formas clínica según la etnia .....	49
Tabla 11. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue .....	50
Tabla 12. Prueba de $\chi^2$ de formas clínicas .....	51
Tabla 13. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue .....	52
Tabla 14. Prueba de $\chi^2$ de formas clínicas .....	52
Tabla 15. Relación de las manifestaciones según sexo.....	53
Tabla 16. Relación de las manifestaciones clínicas según etnia .....	55
Tabla 17. Manifestaciones clínicas según grupo etario (número de casos) .....	57
Tabla 18. Manifestaciones clínicas según grupo etario (porcentajes).....	59
Tabla 19. Relación de manifestaciones clínicas con la forma clínica del dengue .....	61
Tabla 20. Relación de manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial .....	63

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución por Sexo .....	41
Gráfico 2. Distribución por Etnia.....	42
Gráfico 3. Distribución por Grupo etario .....	43
Gráfico 4. Distribución de acuerdo a la Forma clínica .....	44
Gráfico 5. Distribución de presencia o ausencia de Hipertensión arterial .....	45
Gráfico 6. Distribución de manifestaciones clínicas (número de casos) .....	47
Gráfico 7. Distribución de manifestaciones clínicas (porcentaje de casos) .....	47
Gráfico 8. Relación de las manifestaciones clínicas según sexo .....	54
Gráfico 9. Relación de las manifestaciones clínicas según etnia .....	56
Gráfico 10. Manifestaciones clínicas según grupo etario (número de casos) .....	58
Gráfico 11. Manifestaciones clínicas según grupo etario (porcentajes) .....	60
Gráfico 12. Relación de manifestaciones clínicas con la forma clínica de dengue ...	62
Gráfico 13. Relación de manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial (porcentajes).....	64

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las diferencias de las manifestaciones clínicas y la forma clínica respectiva entre pacientes afro descendientes y mestizos que presentan hipertensión arterial, en el hospital Delfina Torres de Concha, en el período de enero a octubre del año 2015

**Materiales y Métodos:** El presente es un estudio descriptivo retrospectivo correlacional. La muestra calculada fue de 190 pacientes de un universo conocido de 263 pacientes. Se incluyó en el estudio a pacientes con diagnóstico de dengue, en el período de enero a octubre de 2015 en el hospital Delfina Torres de Concha de la ciudad de Esmeraldas, que se autodenominaran mestizos o afrodescendientes y que fueran mayores de un mes de edad. Para la recolección de datos se realizó la revisión de historias clínicas mediante selección aleatoria y la información recolectada fue procesada electrónicamente para ser analizada en Microsoft Excel y en SPSS mediante gráficos estadísticos, tablas de datos con porcentajes y la prueba de Chi<sup>2</sup>.

**Resultados:** Los pacientes de sexo femenino fueron 109 pacientes y de sexo masculino 81 pacientes. Respecto a la etnia, la población afrodescendiente fue de 86 pacientes y la población mestiza 104 pacientes. Los adultos jóvenes fue el grupo etario con mayor afectación. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la forma clínica de la enfermedad y el sexo o la etnia. Sí hubo relación estadísticamente significativa entre el grupo etario y la forma clínica con un valor de Chi<sup>2</sup> de 18,889 y una significación de 0,002. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y la presencia de hipertensión arterial con un valor de Chi<sup>2</sup> de 31,768 y una significación de 0,000.

**Conclusiones:** Existe una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de hipertensión arterial tanto con la forma clínica de dengue como con las manifestaciones clínicas. La hipertensión arterial corresponde a un factor de riesgo para presentar mayores complicaciones y más manifestaciones clínicas. También se determinó mayor afectación en el grupo de adultos jóvenes. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las manifestaciones clínicas o la forma de presentación de dengue y el sexo o la etnia.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine differences in the clinical manifestations and the respective clinical form among patients of African descent and mestizos who have hypertension in the hospital Delfina Torres Concha, in the period from January to October 2015

**Materials and Methods:** This is a correlational retrospective study. The sample calculated was 190 patients from a known universe of 263 patients. The study included patients diagnosed with dengue in the period from January to October 2015 at the Delfina Torres Concha hospital in the city of Esmeraldas. The patients were self-determined as African descent or mestizo and all were 1 month or older. The data was collected from medical records and were selected by random selection. The information collected was electronically processed to be analyzed in Microsoft Excel and SPSS using statistical graphs, data tables with percentages and  $\text{Chi}^2$  test.

**Results:** 109 patients were female and 81 patients were male. Regarding ethnicity, the black population was 86 subjects and 104 patients belonged to the mestizo population. Young adults were the age group most affected. No statistically significant association between clinical form of the disease and sex or ethnicity was found. There was a statistically significant relationship between age group and the clinical form with a value for  $\text{Chi}^2$  of 18.889 and significance of 0,002. Statistically significant relationship between the clinical form and the presence of hypertension was found with a value of  $\text{Chi}^2$  of 31,768 and 0,000 significance.

**Conclusions:** There is a statistically significant correlation between the presence of hypertension and in both, clinical forms of dengue, and clinical manifestations. Hypertension corresponds to a risk factor for major complications and clinical manifestations. Greater involvement was also found in the group of young adults. No statistically significant associations between clinical manifestations or the presentation of dengue and sex or ethnicity were found.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

El presente estudio pretende aclarar el perfil epidemiológico y clínico de la enfermedad del dengue. La información científica ha dejado claro que los factores que afectan las complicaciones de la enfermedad son ambiguos y dependen de cada región geográfica en particular. De igual forma la evidencia es imprecisa al formar un perfil del paciente que se complicará una vez que se contagie de la enfermedad. Así pues en la mayoría de evidencia del sudeste asiático la mayoría de complicaciones sucede en mujeres, pacientes pediátricos y con menor acceso a servicios de salud. En otra evidencia que se fundamenta en los casos de Estados Unidos el perfil epidemiológico es peor en pacientes con un alto índice de masa corporal, con menor estatus socioeconómico y en etnias hispánicas. Finalmente un estudio del vecino país Colombia revela que los pacientes mestizos tienden a tener más complicaciones con respecto a los grupos afro descendientes, pero el sexo no fue un factor relevante en la evolución de la enfermedad.

El estudio propuesto permitirá determinar el perfil epidemiológico de los pacientes que se complican en la provincia con mayor incidencia de la enfermedad, Esmeraldas. De igual manera servirá para determinar si existen diferencias relevantes en cada uno de los grupos propuestos en la investigación. Esto ayudaría a desarrollar campañas de prevención y concientización con respecto a la enfermedad. Dichas campañas gozarían de información actualizada y más aún específica para la región más afectada por esta enfermedad como lo es Esmeraldas. Serviría también para erradicar falsas consideraciones actuales como son la importación de medidas no científicas de países del Caribe para combatir la enfermedad. Estas campañas estarían encaminadas a determinar grupos de riesgo tanto de infección como de complicación y por lo tanto se tomarían medidas acordes. Estudios a futuro con mayores recursos podrían determinar si en el Ecuador el que se complique un paciente depende del serotipo infectante o del genoma del hospedador como sugiere la evidencia estadounidense hasta el momento. De esta misma manera este trabajo podría colaborar con la formación de guías actualizadas tanto de manejo como de diagnóstico en la provincia de Esmeraldas.

Si bien las guías son claras en cuanto al manejo inicial de los pacientes no lo son en cuanto a al manejo de las posibles complicaciones. Dichas guías se podrían extender a la identificación estandarizada y predictiva de las complicaciones en pacientes tomando en cuenta su grupo de riesgo y los signos o síntomas que podrían presentar en caso de una enfermedad complicada.

## CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1.- Epidemiología

Aproximadamente 50 millones de infecciones de dengue ocurren al año en alrededor de 100 países. Las formas de control más efectivas han sido las del control del vector. El vector principal, el mosquito *Aedes aegypti*, se ha esparcido a nivel mundial desde África hacia Sudamérica durante los siglos XV a XVII, hacia Asia en los siglos XVIII y XIX e incluso de forma mundial durante las últimas 5 décadas gracias a la globalización del comercio. Se explica que la comercialización de neumáticos usados explicaría la dispersión de formas inmaduras y huevos de estos vectores hacia nuevos territorios. De manera suplementaria el crecimiento de zonas urbanas hacia lugares endémicos que poseen sitios de proliferación del vector han aumentado también el número de infecciones al año, esto especialmente en Asia y Latinoamérica. En África la incidencia de infecciones no se conoce con precisión pero periódicamente se presentan brotes de esta enfermedad por lo que se considera que gran parte del continente está expuesto a la infección por el virus. La fumigación química o biológica y el control de sitios de reproducción del mosquito han fracasado en aquellos países en los que la infección por dengue es endémica. De la misma forma, el hecho de que el virus tiene una amplia diversidad antigénica le permite a la enfermedad repetirse gracias a infecciones múltiples en el mismo hospedador. Por lo tanto la gran dispersión del virus se resume en el comercio global, aumento de viajes tanto dentro como hacia países endémicos, el aumento de áreas urbanas y el control ineficiente del vector. Es por esto que se debe considerar el diagnóstico de dengue, en países endémicos y no endémicos, en todo paciente que presente fiebre que se ha desarrollado en los últimos 14 días después de un viaje, aunque sea corto, al trópico o subtrópico (1).

El dengue es una enfermedad viral sistémica que se contagia fácilmente entre humanos mediante la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Está relacionada a factores socioeconómicos, poblacionales y de medio ambiente. Es una enfermedad que representa una carga alrededor del mundo para los sistemas de salud, ya que no se ha desarrollado una vacuna o una estrategia terapéutica específica y adecuada que permita

tener un mayor control sobre la enfermedad. La OMS en 2010 presentó un estimado de casos de dengue de 100 millones, sin embargo en base a mapas de distribución a nivel mundial y al reporte de casos la cifra real de casos superaría 3 veces esta cifra. Si bien en el 2010 se reportan 96 millones de casos a nivel mundial, se dejan inadvertidos cerca de 200 millones de casos que no se han tomado en cuenta porque no han desarrollado las características necesarias para el dengue (2).

Adicionalmente a la carga que el dengue representa para el sistema de salud, se ha realizado una investigación para definir los lugares con más incidencia epidemiológica alrededor del mundo, para así lograr también diferenciar lugares donde la enfermedad es de carácter endémico de lugares donde es tan solo de carácter epidémico, ya que guarda mucha relación con rangos de temperatura en los cuales es mayor la transmisibilidad y además está en muy estrecha relación con las condiciones sociodemográficas. Viéndolo así, Asia es el continente que más aporta con casos de dengue por año y esto está relacionado con la sobrepoblación en países como India y China que facilita la transmisión de la enfermedad entre humanos. América comparte un similar número de casos por año con África y se cree que en este último continente las tasas no son tan elevadas debido a que la enfermedad es fácilmente confundida con otras que presentan síntomas similares y además de la ineficiente calidad de los servicios de salud a la hora de detectar y tratar esta enfermedad. Se espera que para el futuro se aproxime más y mejor el diagnóstico y tratamiento ya que a nivel mundial constituye un problema de salud pública importante que no se ha considerado suficientemente (2).

## **2.2.- Factores de Riesgo**

San Martín realizó un estudio que analiza la situación actual de propagación de la enfermedad en el continente americano. Para esto se ha analizado los datos estadísticos de las últimas tres décadas, con lo que se intenta observar el comportamiento de la enfermedad. Según las bases de la Organización Mundial de la Salud se reportan alrededor de 50 millones de casos de fiebre dengue cada año y, se ha visto un incremento significativo en la última década; la información que se tiene reporta que hay presencia de la enfermedad en 35 naciones y 9 territorios de América según datos de la Organización Panamericana de Salud. Para realizar un análisis se ha dividido al

continente en diferentes regiones como Norteamérica (incluyendo México), América Central, región andina (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia), el Cono Sur (Brasil, Argentina, Paraguay, Uruguay y Chile) y la región del Caribe tanto de habla hispana como de habla no hispana. Hay un incremento notorio en los casos de presentación de dengue, ya que se ha reportado que en los años 80 había una tasa de 16,4 casos por cada 100 000 habitantes, para la década del 90 la tasa incrementó a 35,9 casos por cada 100 000 habitantes y para el período desde el año 2000 a 2007 hay un aumento de los casos a 71,5 por cada 100 000 habitantes. Es por esto que es alarmante la cifra de casos de cómo ha ido aumentando la enfermedad en los últimos años. Se cree que guarda estrecha relación con la falta de una vacuna o estrategia terapéutica específicas y además se suma que los sistemas de salud se han enfocado en realizar campañas de prevención que no han sido suficientes para tener un buen control de la enfermedad. Brasil es el país que más aporta con número de casos por año en el continente americano (3).

Se ha observado que los ciclos endémicos de la enfermedad en determinadas zonas de América se presentan cada 3 a 5 años pero en la última década ha incrementado el número de casos de fiebre dengue hemorrágico. Dentro de las estadísticas aportadas por cada región hay un incremento especial en la región andina y el Cono Sur en la última década (3).

El virus dengue posee cuatro serotipos denominados DENV-1 a DENV-4. Se ha observado además un incremento en la cantidad de serotipos circulantes en cada país. En 1995 había más de 3 serotipos circulantes tan solo en 5 países, para el período del 2000 el número de países con presencia de más de 3 serotipos se triplicó y esto se cree que guarda relación con la aparición de mayor número de casos con el serotipo DENV-3 principalmente en la región de Los Andes y el Cono Sur (3).

La incidencia de la enfermedad se ha incrementado en países no endémicos y esto se debe principalmente a 2 causas. La primera y más importante para nuestro medio es el aumento en general de los casos en regiones endémicas. La segunda y más relevante para países no endémicos e industrializados es el aumento substancial de viajeros desde países tropicales y subtropicales, en especial a los Estados Unidos. Es por esto

que el número de pacientes atendidos para fiebre dengue en los Estados Unidos ha aumentado dramáticamente en los últimos años. Desde el 2010 se viene reportando obligatoriamente todos los casos de dengue en los EEUU, por lo que nuevas estadísticas están por aparecer con respecto a la enfermedad en este país (4).

Los datos indican además que el mayor número de casos en la mayor parte de regiones se presentan en la primera mitad del año con un pico en los meses de marzo y abril. Sin embargo hay reporte de picos de casos en meses como Junio, Julio, Agosto y Octubre. En lo que respecta a los sexos se encontró que la población femenina es más afectada que la masculina, sin embargo no hay una diferencia abismal entre los dos sexos. El incremento de la incidencia de dengue está en relación con un empobrecimiento de las campañas de erradicación de la enfermedad, adicionalmente a eso al crecimiento poblacional de forma desorganizada en los países lo que ha contribuido a un menor control de las tasas de higiene y limpieza muy relacionadas con la propagación de la enfermedad (3).

El cuadro clínico de dengue permite que el organismo sea fácilmente atacado por otras infecciones mientras se presenta la enfermedad y más aún cuando ha evolucionado a la forma grave. La bacteremia es una coinfección poco frecuente pero que puede presentarse debido a que en la enfermedad de dengue grave hay un daño endotelial que podría facilitar la invasión de microorganismos y su diseminación se vería facilitada. Otra teoría a favor de las coinfecciones es una inhibición de los linfocitos T y el sistema anti replicación viral que haría que cualquier bacteria pueda diseminarse con facilidad (5).

Se realizó un estudio para establecer la relación de la bacteremia en pacientes diagnosticados con formas de dengue grave. Se encontró que no es una coinfección común, sin embargo sí puede presentarse en algunos casos y sería responsable de una alta mortalidad en pacientes que llegasen a padecer dicha coinfección. El principal microorganismo asociado a bacteremia concurrente fue *Staphylococcus aureus*, pero también se reportan algunas otras bacterias gram negativas y gram positivas en los hemocultivos. Es importante siempre tener en cuenta dentro de los hallazgos clínicos la posibilidad de una bacteremia concurrente, con el fin de realizar un diagnóstico

temprano a través de análisis y cultivos sanguíneos y así iniciar un tratamiento antibiótico empírico temprano previniendo mayores complicaciones e incluso la muerte de los pacientes (5).

De los casos recogidos entre 2008 y 2010 en el estado de Minas Gerais, Brasil, se estableció un perfil de mortalidad y comorbilidades. Se recogieron 281 159 casos de dengue de los cuales 2 214 se reportaron como fiebre hemorrágica dengue, dengue grave o síndrome de shock dengue. Dentro de este universo, 156 casos fueron pacientes fallecidos, los cuales se dividieron en 97 casos (62,2%) de dengue grave y en 59 casos (37,8%) de síndrome de shock dengue o fiebre hemorrágica dengue. De los pacientes que fueron caracterizados como fiebre grave, 40% no fueron categorizados como síndrome shock dengue o fiebre hemorrágica dengue solo por la falta de uno de los siguientes criterios: plaquetopenia menor a 100 000, manifestaciones hemorrágicas, fuga de plasma, o determinaciones específicas por laboratorio. La media del tiempo en estos pacientes desde la aparición de la sintomatología hasta la muerte fue de 8 días. Dentro de estos pacientes se encontró comorbilidades en 59 de los casos (37,8%) siendo la hipertensión la más frecuente con 11 casos, seguida por enfermedad cardiovascular con 9 casos, diabetes mellitus con 6 casos, Alzheimer con 5 casos y enfermedad renal crónica con 3 casos. De las 156 muertes, 79 es decir el 50,6% ocurrió en municipalidades con menos de 100 000 habitantes y los grupos etarios más afectados tomando en cuenta la tasa casos-fatalidades fueron las edades extremas: menores de 5 años (8,5%) y mayores de 65 años (16,0%) (6).

Se desarrolló un estudio en Latinoamérica que incluyó a 5 ciudades de México, Colombia, Ecuador, Uruguay y Brasil. Este estudio trató de determinar los aspectos ecológicos, biológicos y sociales de la transmisión de dengue. Se tomaron 9 213 hogares distribuidos en 90 sectores divididos en 20 sectores por cada país y 10 en México. Cada sector incluía 100 hogares y 125 hogares en Brasil. Cada hogar contó en promedio con 3,37 a 4,53 personas. Las personas encuestadas tenían en promedio 8 a 9 años de educación con una edad promedio de 42 a 48 años. Se determinó que la ubicación urbana de los hogares tenía una relativamente buena estructura tomando en cuenta infraestructura, condiciones de vivienda, y el estado socio económico de los



habitantes. Todas las personas entrevistadas sabían claramente lo básico sobre la infección, transmisión y enfermedad del dengue y sobre sus vectores. El manejo de agua para consumo humano fue un problema en todos los sitios encuestados. La mayoría de sitios encuestados guardan agua en recipientes para uso de limpieza y se vio que en Ecuador y en Colombia se usan contenedores de más de 200 litros de agua para el consumo. Se vio que estos recipientes producen la mayoría de mosquitos debido probablemente a la baja frecuencia de limpieza. De manera opuesta, en México, Brasil y Uruguay los lugares donde más se producen mosquitos son aquellos donde el agua se recolecta de manera no intencional como lo son barriles, llantas y contenedores no usados. En general se determinó que contenedores en el exterior, no tapados y sin uso son los que mayor producción de mosquitos tienen en todas las poblaciones. Una comparación interesante con respecto a las poblaciones asiáticas es que los contenedores en sombra no tienen mayor producción que los contenedores que no están en sombra. Esto se explica porque no existe el mismo microambiente debido a que las plantas bajas y húmedas son menos frecuentes que en los países de Asia. A pesar de que la mayoría de formas inmaduras del vector se encontró en llantas vacías, la producción es mayor en contenedores grandes o barriles (7).

Cuando se hace la comparación entre el estudio en ciudades asiáticas con ciudades latinoamericanas se encuentran interesantes diferencias. En Asia hay una mayor densidad poblacional (5 personas por hogar) en comparación a Latinoamérica (3,8 personas por hogar). En Asia se encontró una proporción mayor de hogares de estado socioeconómico medio-bajo y con peores métodos de manejo de agua. En ambas regiones la información y educación sobre la enfermedad es accesible, pero las personas en Asia tienen menor conocimiento sobre el tema. Los tipos de contenedores de agua son similares en Asia y en Latinoamérica con una mayor presencia de contenedores para rituales religiosos en Asia. Sin embargo la diferencia en el número de contenedores promedio es abismal. Durante la época seca por cada grupo de estudio se encontró 461 contenedores en Asia y 127 en Latinoamérica. Durante la época húmeda se encontró 508 en Asia y 225 en Latinoamérica. Sin embargo cada contenedor en Latinoamérica es más productivo que cada contenedor en Asia. Esto se

estudió con el índice de pupas por grupo de estudio. Se vio que solo en Brasil los esfuerzos de control de vectores resultaron en una menor densidad de vectores (7,8).

### **2.3.- Características del Virus**

Los flavivirus tienen una estructura compuesta por ARN de cadena positiva principalmente, estructurados en una forma icosaédrica y envueltos por un conjunto de glucoproteínas tipo E. Los flavivirus mediante sus glucoproteínas de membrana pueden interactuar con receptores de tipo Fc en macrófagos y monocitos en presencia de un anticuerpo, de este modo pueden aumentar su infectividad permitiendo diseminar con mucha mayor facilidad el virus debido a que hay un aumento significativo en las glucoproteínas de membrana y la afinidad por receptores. Principalmente para su replicación están compuestos de proteasas y polimerasas dependientes de ARN, las cuales permiten replicarse dentro de la célula inmunitaria y luego ser almacenados en vesículas intramembranasas para de esta forma finalmente ser expulsadas y diseminarse por el organismo. Los flavivirus son capaces de afectar a vertebrados e invertebrados, principalmente artrópodos, y esta es la forma por la que se diseminan fácilmente en la población. El mecanismo patogénico del virus es al atacar la célula hasta que ésta muera; la replicación y transcripción del ARN vírico es mucho mayor que el ARN celular ya que al haber una mayor permeabilidad de membrana en la célula infectada y cambios iónicos en el citoplasma el ARN celular disminuye y prácticamente es anulada su transcripción. En el mosquito, el virus ingresa mediante la mordedura a un vertebrado infectado, llegando a su intestino medio, interactúa y atraviesa las células epiteliales para llegar finalmente al torrente sanguíneo y desde allí diseminarse y alcanzar las glándulas salivales y de esta forma expandir el contagio del virus. En los vertebrados una vez que son infectados actúa principalmente sobre las células de tipo endotelial y el conjunto monocitos-macrófagos produciendo una viremia que será dependiente de: el tropismo celular del virus, la concentración del virus y la respuesta inmunológica individual. La viremia se verá expresada clínicamente en alrededor de 3-7 días, tiempo necesario para la diseminación del virus por todo el organismo lo cual puede causar enfermedad sistémica moderada, artrogénica, hemorrágica y afectación cerebral. La respuesta inmunológica expresada en el organismo ante la infección por el virus es de tipo humoral y celular,

principalmente los interferones alfa y beta son los encargados de frenar la diseminación del virus. Los interferones son los responsables de la expresión clínica con síntomas gripales como parte de la enfermedad sistémica. La inmunoglobulina M es sintetizada a partir del sexto día de infección que será continuada con la producción de inmunoglobulina G, siendo su función evitar la afectación del virus a más tejidos y confiriendo al individuo cierto grado de protección futura contra otras variantes de los flavivirus al interactuar con antígenos comunes de todos los flavivirus. La inmunidad celular juega un rol importante dentro de la infección primaria pero al mismo tiempo puede resultar perjudicial para el individuo ya que la presencia de anticuerpos no neutralizantes tienen la capacidad de facilitar el contacto del virus con el receptor Fc en macrófagos y otras células inmunitarias, activando así los linfocitos T de memoria y desencadenando reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad para de esta forma contribuir a una rápida diseminación del virus en el organismo. Una vez producida la infección el virus es capaz de distribuirse por todo el cuerpo afectando a órganos diana como el hígado y además al endotelio vascular, si no se logra un control inmunológico del virus, alcanza fácilmente la membrana vascular destruyéndola y provocando hemorragias e incluso shock. (9)

El virus para su transmisión principalmente usa invertebrados artrópodos, siendo el ser humano su hospedador final ya que el humano como tal no está en capacidad de transmitir la enfermedad nuevamente ya que el mosquito necesita una viremia persistente y la cantidad de virus suficiente para infectarse; es por esto, que el virus se mantiene con una infección completa al infectar un anfitrión virgen, fácilmente vulnerable en el cual su replicación pueda ser constante y este se conoce el reservorio del virus con lo cual pueden seguir infectándose los artrópodos. En el caso del dengue, el reservorio que usan es el mono salvaje, el cual permite la infección de mosquitos para la distribución del virus. (9)

El dengue es causado por uno de los cuatro serotipos de virus ARN de cadena sencilla, de sentido positivo, dengue virus tipo 1 a dengue virus tipo 4, que forman parte de la familia Flaviviridae. Durante la fase aguda se encuentran presentes tanto el virus infeccioso como el antígeno codificado por el virus NS1, incluso se considera que niveles elevados en suero de viremia y antigenemia NS1 se relacionan con

presentaciones clínicas más severas. Cada serotipo posee amplias variaciones de genotipos distintos. Sin embargo estas diferencias no parecen ser clínicamente relevantes ya que la infección por un serotipo parece conferir inmunidad por largo tiempo contra el mismo serotipo a pesar de solo conferir inmunidad por corto tiempo contra otros serotipos. De todas formas la dinámica del virus dentro de las poblaciones y de la geografía endémica es compleja. A pesar del surgimiento de nuevos sitios de endemia se considera que los virus son “locales” en su historia evolutiva, lo que sugiere que su esparcimiento ha ocurrido en saltos grandes e infrecuentes que se relacionan con movimientos relativamente significativos de poblaciones endémicas hacia lugares amigables con el virus gracias a poseer vectores adecuados y poblaciones receptoras (10).

El serotipo DENV-1 fue el primero en describirse en la región en 1977 causando una epidemia que inicio en Jamaica y se expandió por el Caribe y países de la región continental; el serotipo DENV-2 fue el primer serotipo reportado en casos de fiebre dengue hemorrágico y en el año de 1994 hubo una reaparición del serotipo DENV-3 luego de haber sido erradicado por 16 años, constituyendo los serotipos más importantes causales de la enfermedad. La mayor afección se produce en adultos jóvenes principalmente, sin embargo en el período que viene desde el año 2000, ha habido mayor afectación por la población entre 10 y 14 años en la mayoría de las regiones con incremento significativo cada vez mayor en comparación a las décadas pasadas. Adicionalmente en el 2006 se observó un incremento sustancial mucho más alto en comparación al grupo etario antes mencionado (3).

Dentro de cada uno de los 4 serotipos del virus dengue existen múltiples genotipos que se diferencian de cada uno. En especial la proteína E que es general para los flavivirus, que puede ser un lugar de antigenicidad útil para el desarrollo posterior de una vacuna contra el virus dengue. Esta vacuna debería ser tetravalente contra los 4 serotipos de dengue ya que la antigenicidad del mismo es común para todos los serotipos e incluso para la mayoría de genotipos (11).

## **2.4.- Inmunopatogénesis**

En cuanto a la inmunopatogenia del virus existe dificultad para describirla debido a la ausencia de un modelo animal inferior que exhiba el síndrome de permeabilidad capilar transitorio que se evidencia en los pacientes. De todas formas los estudios epidemiológicos han identificado que edades menores, sexo femenino, alto índice de masa corporal, el serotipo de virus, y variantes genéticas del complejo de histocompatibilidad mayor humano tipo 1, son factores de riesgo para desarrollar formas severas de la enfermedad. También se ha visto que la infección secundaria, de forma secuencial por un serotipo diferente, es un factor de riesgo para desarrollar una forma complicada de la enfermedad (10).

Se ha tomado en cuenta sin embargo que la región lateral del dominio III de la proteína E es el lugar ideal para que un anticuerpo monoclonal se una a los 4 serotipos de virus dengue y por lo tanto el lugar ideal para una vacuna. De todas formas dentro de los 4 genotipos del serotipo DENV3, estos anticuerpos monoclonales solo se unieron a dos mutaciones que ocurren naturalmente. Es por esto que una vacuna que tenga como objetivo tal región solo serviría de forma parcial en casos de dengue causado por DENV3 (12).

El sistema inmunológico guarda mucha relación al hablar de infecciones por dengue, ya que se activan diferentes mecanismos para detener al virus. Entre algunas citocinas liberadas están TNF alfa, IL-2, IL-6, factor inductor de la apoptosis entre otras que se van a encargar de atacar directamente y al virus y evitar una mayor propagación por todo el torrente sanguíneo, sin embargo algunas de estas citocinas no actúan del todo como antivirales específicas, es el caso de TNF alfa, el cual actúa a nivel endotelial alterando las células, por esto es considerado un predictor de complicaciones. La extravasación de plasma en el ciclo de la enfermedad dengue se produce entre el cuarto y sexto día y en esto se involucran las citocinas antes mencionadas. Para esto se realizó un estudio para determinar si los valores de estas citocinas guardaban alguna relación con complicaciones del cuadro clínico de la enfermedad. Hay un aumento significativo de IL-2, TNF alfa y el factor inductor de apoptosis en los pacientes que presentan dengue grave en comparación a los que presentan dengue sin complicaciones, es por esto que estas citocinas pueden ser tomadas como factores predictores de gravedad en

la infección por el dengue. Además se menciona que dentro de la preferencia por sexo de la enfermedad, el grupo femenino es más afectado que el masculino y la edad con mayor prevalencia es la de los adultos jóvenes. Los síntomas más encontrados en dengue sin complicaciones fueron fiebre, cefalea y mialgia(13).

Los niveles de citocinas en plasma sanguíneo en pacientes con diagnóstico de dengue sirven como un predictor de severidad, ya que se ha observado que aumentan cuando se presenta un cuadro clínico complicado de fiebre dengue. Un estudio hizo una comparación entre dos etnias de las características clínicas más comunes y además la comparación de niveles de citocinas en casos de dengue clásico vs casos de dengue hemorrágico. Se encontró que no había una diferencia significativa entre los grupos étnicos, pero si en el sexo, ya que mayor afectación tuvo la población femenina y la edad media de presentación fue de 20 años. Adicionalmente al tomar en cuenta los niveles de citocinas como predictores de severidad se encontró que especialmente IL-2 y TNF alfa pueden alcanzar altas titulaciones sobre todo en pacientes con dengue hemorrágico en los dos grupos étnicos, por lo cual realizar los niveles de estas citocinas puede ser de mucha utilidad para predecir complicaciones de la enfermedad (14).

La rápida evolución y adaptabilidad del virus dengue se nota en cambios significativos en linajes diferentes. El linaje Asia1 del serotipo DENV2 ha reemplazado a los linajes predominantes Asia/América en casos de dengue en Vietnam, Tailandia y Camboya. Estos cambios sugieren mayor adaptabilidad del virus en estas regiones geográficas en su forma Asia1. En los estudios se demuestra una infectabilidad similar por parte del mosquito entre ambos linajes. Sin embargo se denota viremias superiores en casos de pacientes pediátricos cuando se trata del linaje Asia1 lo cual se puede relacionar con una mayor infectabilidad hospedador-mosquito (15).

En todas las infecciones virales, el sistema inmunológico innato es el primero en actuar y las células presentadoras de antígeno son las encargadas de permitir la activación de la inmunidad tanto humoral como celular; en el caso de la infección por virus dengue no se ha esclarecido bien bajo qué mecanismo inmune se producen las complicaciones de la enfermedad. Las primeras células inmunes en responder son las células dendríticas de la epidermis las cuales interiorizan el virus, ahí es capaz de replicarse e

inhibir la producción de INF-1 mediante las proteínas inherentes al virus que son capaces de bloquear algunos procesos inmunológicos. El complejo proteico del virus que antagoniza completamente la producción de INF-1, está dado por NS2B3; el virus antagoniza principalmente a INF-1 ya que la función de este interferón es detener la replicación viral y evitar que afecte al resto de células humanas. En la replicación también se alteran otros procesos inmunológicos, como las células Natural Killers (NK) induciendo una rápida fagocitosis de los complejos inmunológicos permitiendo expandir el virus mucho más, además disminuye la efectividad de los macrófagos para destruir los restos del virus permitiendo aún más su diseminación. El virus además actúa en el sistema del complemento inhibiendo la producción de C4, principalmente mediante su proteína NS1. Al inhibir C4 se inhabilita gran parte de la cascada del complemento permitiendo que la replicación viral continúe. Adicionalmente a esto en las formas de dengue grave hay una gran expresión de citocinas proinflamatorias, principalmente interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama; el TNF alfa es el mayor responsable de las complicaciones y está más asociado debido a que induce además la liberación de óxido nítrico en las células del endotelio permitiendo y facilitando la extravasación de plasma. Está claro que se ha logrado dilucidar varios componentes que están inmersos en la respuesta inmune en infecciones por dengue pero hace falta conocer detalladamente los mecanismos de inmunidad al inicio de la enfermedad para así lograr frenar la enfermedad desde el inicio y evitar que haga complicaciones en los pacientes (16).

Un estudio genómico realizado en Vietnam también determinó que existen 2 loci en la secuencia B relacionada a un polipéptido del complejo mayor de histocompatibilidad humana clase I que provocan al portador un aumento en la susceptibilidad de desarrollar síndrome de choque causado por dengue por lo que se considera a esta complicación inherente al paciente y no al serotipo o genotipo de virus Dengue que infecta al hospedador (17).

Los resultados de un estudio con respecto a la dinámica de la viremia y de la antigenemia NS1 dieron resultados sólidos sobre la cinética de la enfermedad. Se determinó que la magnitud de la viremia durante las primeras horas de la infección está positivamente relacionada con la severidad de la enfermedad. De igual manera se

determina que la capacidad de eliminar el virus está asociada con el estado inmunológico del paciente. Finalmente se evidenció que cada serotipo tiene una dinámica diferente con respecto a evolución, viremia y severidad de enfermedad sin llegar a ser determinante para desarrollar síndrome de choque por dengue (18).

## **2.5.- Fisiopatología y Disfunción Endotelial**

En cuanto a la fisiopatología de la disfunción endotelial, no hay evidencia de que el virus infecte células del endotelio y la microvasculatura solo se ha visto afectada de forma inespecífica con cambios menores. La evidencia actual sugiere que existe una alteración de la capa del glucocaliz endotelial que altera su función de forma transitoria lo cual podría sugerir la alteración en la permeabilidad microvascular o en los mecanismos de tromborregulación o en ambos. Durante la infección se evidencia hipoalbuminemia y proteinuria lo cual es compatible con una disfunción del glucocaliz el cual se encarga de tamizar las moléculas del plasma según su tamaño, forma y carga. Un elemento crucial del glucocaliz es el heparán sulfato; se ha visto que tanto el virus como el antígeno NS1 se adhieren al heparán sulfato. Incluso en niños con enfermedad severa se ha determinado aumento de la excreción urinaria de heparán sulfato (10).

Se realizó una revisión sistemática de bases de datos con artículos con buen respaldo académico para determinar si el estrés oxidativo tenía relación con la forma de presentación del dengue. El estrés oxidativo se produce cuando hay un desbalance entre los factores pro-oxidantes y los antioxidantes. Además se provoca nitrosilación celular en conjunto con el estrés oxidativo provocando muchas veces la muerte celular. En los estudios recolectados se incluye a pacientes de todos los grupos etarios y con la enfermedad dengue tanto con signos de alarma como con dengue grave, encontrándose que si hay una relación entre la presencia de estrés oxidativo y nitrosilación en los pacientes que presentan la enfermedad y más aún en pacientes con signos de gravedad. La relación estuvo hecha a base de niveles de óxido nítrico y radicales de oxígeno tipo ROS, motivo por el cual es importante tomar en cuenta estos factores a la hora de evaluar a cada paciente que presenta la enfermedad dengue (19).

En los estudios realizados acerca de la inmunopatogénesis del dengue se han relacionado algunas citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-10, TNF alfa e INF



gamma como desencadenantes de muchas de las alteraciones clínicas, así como también de las complicaciones de la enfermedad. En el estudio realizado en niños de una región cercana al Atlántico en Colombia se evidenció que la presencia de las citocinas proinflamatorias antes mencionadas eran las responsables de las complicaciones en la enfermedad dengue, ya que estas interactúan directamente con el virus y alteran todos los mecanismos convencionales de inmunidad, inhibiendo al sistema de inmunidad innato y alterando la inmunidad celular y humoral para de esa forma, el virus en conjunto con las citocinas, provocar daño endotelial y celular y ser parte de las complicaciones que se presentan como parte de la enfermedad, como edema, acumulación de líquidos en cavidades, sangrado de mucosas y dolor abdominal. En el estudio se observó la fuerte asociación entre los niveles elevados de citocinas con la presencia de complicaciones del dengue pero no hubo relación de las citocinas con la presencia de shock o no en los pacientes pediátricos (20).

Los países de América Latina tienen una alta incidencia de casos de dengue cada año. En varios lugares la enfermedad dengue se ha vuelto endémica teniendo una gran proporción de casos la mayor parte del tiempo; hay que tomar en cuenta que el virus es dependiente de varios factores principalmente climáticos para su aparición continua o esporádica. En el caso de países como Cuba, las epidemias de dengue han sido esporádicas y no es un país endémico de la enfermedad, es por esto que realizaron un estudio en la epidemia que vivió ese país en el 2006 para analizar si guardaba alguna relación con la presentación clínica y específicamente con el sangrado el polimorfismo del gen FcyRIIa. En el estudio se analizó a todos los pacientes que presentaron la enfermedad dengue en el 2006, se encontró que dentro de las variaciones del polimorfismo del gen FcyRIIa habían principalmente tres (HH, RR, HR) las cuales fueron analizadas para determinar su relación con las complicaciones de sangrado y extravasación de plasma. Se encontró que la variación HH del gen FcyRIIa estaba altamente relacionada con el sangrado en la enfermedad dengue hasta en un 80 % de los casos. Tomando en cuenta que la hemostasia está dada por un balance entre la fibrinólisis y la coagulación, se determinó además que en el dengue hay gran cantidad de factor tisular PAI y en conjunto la elevación de citocinas proinflamatorias, lo cual alteraría los mecanismos de coagulación en la enfermedad, permitiendo que primero

se active la vía de la fibrinólisis y después la vía de la coagulación dando paso al sangrado en la enfermedad. Un genotipo de cierta forma protector encontrado en los pacientes fue el FcyRIIa-R/R131 en el cual se encontró que los pacientes tenían la infección pero cursaban asintomáticos y se cree que esto está dado porque este polimorfismo permite una mejor adaptación y activación de los inmunocomplejos al virus (21).

En un estudio realizado en el norte de India se intentó determinar el número de días de ingreso y el momento de alta tomando en cuenta niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) durante la estadía del paciente. En este estudio la edad promedio de los casos fue de 30,5 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 10,63 días  $\pm$  3,27 días, datos que son concordantes con la evidencia encontrada en esta región. En la revisión bibliográfica se discute que los niveles de LDH son mayores en aquellos pacientes que sufren de un cuadro más severo de la enfermedad y que probablemente tenga mayores posibilidades de complicarse. La explicación que se proporciona es que los niveles elevados de LDH durante la enfermedad se producen por daño muscular y/o hepático. El estudio comparó los niveles de LDH con el conteo plaquetario y según esto poder calcular el día de alta en base a dicho índice, tomando en cuenta que el criterio de alta sería 3 conteos plaquetarios en ascenso consecutivos. Se comparó después el criterio en base a este índice contra el momento real del alta. Se concluyó que dicho índice sirve como predictor fiel y de bajo costo en hospitales de tercer nivel. El relativo costo menor de esta prueba conjuntamente con su velocidad permiten que este sea un predictor de bajo costo y de alto beneficio en centros de atención de tercer nivel en países en desarrollo o de bajos recursos (22).

## **2.6.- Diagnóstico diferencial**

Para el diagnóstico diferencial se debe tomar en cuenta que una gran parte de las infecciones son asintomáticas. Cuando existe sintomatología esta puede ir desde un cuadro febril leve hasta una enfermedad severa y potencialmente fatal. El diagnóstico diferencial depende del tiempo de evolución de la enfermedad. Así, durante la fase febril se debería considerar cualquier otra enfermedad por arbovirus, sarampión, rubeola, infección por enterovirus, infección por adenovirus e influenza. Tomando en cuenta la región geográfica y la prevalencia de otras enfermedades se debe considerar

tifoidea, malaria, leptospirosis, hepatitis viral, enfermedad por rickettsia y sepsis bacteriana (10).

Hoy por hoy se categoriza la enfermedad como dengue o dengue severo. Este último se identifica si el paciente tiene cualquiera de las siguientes características: filtración de plasma lo que conlleva a choque, suficiente acúmulo de líquido seroso como para producir distrés respiratorio, o ambos; sangrado severo; y afectación orgánica grave (10).

## **2.7.- Manifestaciones Clínicas**

Es imprescindible tomar en cuenta la evolución normal de la enfermedad. Después de un periodo de incubación de 3 a 7 días se inician los síntomas de forma súbita y siguen 3 fases: fase febril, fase crítica cercana al momento de defervescencia y fase de recuperación espontánea. La fase febril se inicia con una fiebre alta de más de 38,5°C que se acompaña de cefalea, vómito, mialgia, artralgia y rash macular transitorio. Incluso puede acompañarse de manifestaciones de hemorragia leves como petequias o equimosis en particular en sitios de venopunción, o incluso un hígado palpable. En general los niños presentan fiebre pero por lo demás son menos sintomáticos que los adultos. Los hallazgos de laboratorio incluyen leve a moderada trombocitopenia y leucopenia, y un aumento moderado de aminotransferasas. Esta fase dura de 3 a 7 días y después de la misma la mayoría de pacientes se recuperan sin complicaciones (10).

La fase crítica aparece en una pequeña proporción de los pacientes con dengue. Esta ocurre alrededor del momento de defervescencia en la cual, por lo general los niños y jóvenes adultos, presentan un síndrome de fuga vascular sistémica que se evidencia por hemoconcentración, hipoproteinemia, derrame pleural y ascitis. Al principio los mecanismos compensatorios regulan la circulación a órganos críticos con lo que se reduce la presión de pulso. Cuando la presión de pulso cae por debajo de los 20 mmHg y se acompaña de signos de colapso vascular periférico se diagnostica síndrome de choque por dengue el cual requiere resucitación endovenosa urgente. La presión sistólica se puede mantener normal con un paciente que aparenta normalidad, pero si se suscita hipotensión el paciente empeora rápidamente y puede ser refractario al tratamiento. La fase crítica suele aparecer entre los días 4 y 7 de la enfermedad.

Durante este tiempo pueden aparecer signos tempranos de fuga de plasma los cuales son vómito incoercible, dolor abdominal severo y en aumento, hepatomegalia dolorosa, aumento del hematocrito con reducción del conteo de plaquetas, efusión serosa, sangrado de mucosas, letargia o ansiedad. Es en esta fase que son más frecuentes las manifestaciones hemorrágicas. De todas formas, ciertas manifestaciones como sangrado cutáneo y de mucosas como gastrointestinal o vaginal pueden ocurrir en pacientes con fuga plasmática leve. La trombocitopenia va de moderada a grave. También se evidencia un aumento transitorio en el tiempo de tromboplastina activada y una reducción en los niveles de fibrinógeno. Sin embargo el perfil de coagulación no llega a ser el de la coagulopatía intravascular diseminada. Existen manifestaciones más raras que incluyen fallo hepático, miocarditis, y encefalopatía (10).

La fase de recuperación se da cuando la permeabilidad vascular es restablecida, lo cual sucede de forma rápida dentro de 48 a 72 horas. Las manifestaciones clínicas mejoran de forma significativa. Durante esta fase puede aparecer rash el cual va de un leve rash maculopapular a lesiones severas altamente pruriginosas sugestivas de vasculitis leucocitoclástica la cual se resuelve con descamación en 1 a 2 semanas. Los adultos pueden desarrollar fatiga después de varias semanas después de la recuperación (10).

El dengue es una enfermedad que afecta a todos los grupos etarios, siendo su presentación más frecuente en períodos de epidemia en relación al clima y temperatura ambiental. En Paraguay se ha observado un notable aumento de la enfermedad con cifras que se duplican relacionando el año 2011 con el 2013. En el estudio se realiza una comparación de las formas de presentación clínica, formas de gravedad y motivos de ingreso en niños. Se los divide en dos grupos etarios principales con diagnóstico de fiebre dengue confirmado; un grupo correspondiente a niños menores de 1 año y el otro grupo conformado por niños mayores de 5 años, en los cuales se observó que en el grupo de menor edad el motivo de ingreso principal fueron los factores de riesgo de que este grupo desarrolle dengue grave, mientras que en el grupo de niños de mayor edad el motivo de ingreso fueron los signos de alarma presentados el momento de llegar a la consulta. Se tomaron en cuenta además para la comparación valores de laboratorio para la caracterización de la gravedad. Los resultados obtenidos en el estudio revelan que no hubo diferencias significativas en la presentación de la forma

grave del dengue, pero sí hay diferencias en las características clínicas de presentación en un grupo etario respecto al otro; en infantes menores de un año se encontró que se internaban entre el primer y segundo día de inicio de la enfermedad presentando principalmente exantema, a diferencia del grupo de niños mayores de cinco años los cuales se internaban entre el tercer y cuarto día y presentan mayor cantidad de signos de alarma como dolor abdominal, sangrado inespecífico e incluso algunos signos de shock, además realizaron de que realizaron hemoconcentración y plaquetopenia más marcada que el otro grupo. Es necesario tener en cuenta siempre las manifestaciones clínicas de cada grupo etario para así poder realizar una intervención oportuna y evitar la presentación de complicaciones, tomando en cuenta que todos los niños tienen mayor riesgo dentro de todos los grupos etarios que pueden ser afectados (23).

El diagnóstico de dengue tiene cierto grado de dificultad para el personal de salud debido a que los hallazgos clínicos son bastante inespecíficos. Las manifestaciones neurológicas asociadas al dengue no son mencionadas frecuentemente debido a que no es común su aparición y por esto son llamadas características clínicas atípicas. Se realizó un estudio en población pediátrica con diagnóstico confirmado de dengue mediante la determinación de anticuerpos de tipo IgM por la técnica de ELISA, en los cuales además se tomó en cuenta a los niños con alteraciones neurológicas, encontrando que la media de edad de la población estudiada fue de 18 meses y la alteración neurológica más frecuente fueron las convulsiones febriles, reportándose además casos de encefalitis y cerebelitis asociadas a la enfermedad dengue. Afortunadamente, en ninguna de las alteraciones neurológicas mencionadas se ha observado secuelas post infecciosas. La literatura menciona que los serotipos de dengue mayormente implicados en provocar alteraciones neurológicas son el DENV 2 y DENV 3; sin embargo, en el estudio también se encontró pacientes infectados por el serotipo DENV 1. Se cree además que la alteración neurológica estaría dada por los mismos mecanismos de extravasación plasmática que se presentan en el resto del organismo y además se ha planteado la posibilidad de que el virus es capaz de llegar a nivel cerebral por la alteración de membranas incluida la del líquido cefalorraquídeo y por la presencia de un receptor específico para los antígenos del virus presentes en la microglía y astrogía (24).

## **2.8.- Comorbilidades en la enfermedad Dengue**

La comorbilidad más frecuentemente encontrada dentro de los pacientes con diagnóstico de dengue es la hipertensión arterial. Está muchas veces explicada por la edad promedio de los pacientes diagnosticados de dengue. Ciertos estudios realizados en Paraguay revelan porcentajes de asociación de 39%(25), 66%(26) y 58,5% (27).

En un estudio de casos y controles realizado en una población con una prevalencia endémica del serotipo 2 de dengue se investigó la correlación con ciertas comorbilidades. Después de corregir los factores de riesgo únicos con respecto a la significancia estadística, se determinó que la única comorbilidad que aumenta la probabilidad de desarrollar fiebre hemorrágica por dengue es la diabetes mellitus. De igual forma se identificó ciertas comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus y el aumento del riesgo de desarrollar fiebre hemorrágica. Se analizó pacientes diabéticos con hipertensión, dislipidemia y asma. Después de corregir la significancia estadística se determinó que aquellos pacientes con diabetes mellitus e hipertensión y aquellos pacientes con diabetes mellitus y sin asma, serían los que más probablemente desarrollarán fiebre hemorrágica por dengue. Sin embargo solo el grupo de pacientes con diabetes mellitus e hipertensión tuvo un tamaño de muestra razonablemente grande. También se identificó que los días de hospitalización eran mayores en el caso de pacientes con diabetes mellitus en comparación a pacientes sin diabetes mellitus (28).

Un estudio realizado en seis ciudades de Brasil con un diseño de casos y controles reportó un perfil epidemiológico claro. Se valoró la edad, el sexo, la etnicidad autodenominada, los ingresos familiares y las comorbilidades crónicas. Dentro de los resultados más relevantes se describió que, una vez que se corrige la significancia estadística de los factores únicos, el ingreso familiar de 2 a 3 o más de 3 salarios mínimos, el OR de desarrollar fiebre hemorrágica en pacientes diagnosticados con dengue se redujo a 0,6 y 0,5 respectivamente. De igual manera según las comorbilidades, una vez corregidas las variables según significancia estadística, se encontró que solo la hipertensión arterial y cualquier alergia cutánea se asociaban con un aumento del riesgo de desarrollar fiebre hemorrágica una vez que el paciente haya

sido diagnosticado con dengue, con OR de 1,6 y 1,8 respectivamente. Sin embargo todas estas asociaciones se pierden en la población menor a 15 años (29).

Se realizó un estudio retrospectivo de más de 500 casos después del brote de dengue del 2011 en la ciudad de Lahore, Pakistán. Se reportaron 556 casos, de los cuales 78% se reportó como fiebre dengue, 17% como fiebre hemorrágica dengue y 4% como síndrome de shock dengue. La mayoría de los síntomas fueron reportados al ingreso: fiebre, sangrado, cefalea, vómito, dolor abdominal, rash y choque. Sin embargo, el sangrado con vómito, dolor abdominal y rash fue asociado fuertemente con síndrome de shock dengue. 40 pacientes fallecieron, de los cuales 17 fueron diagnosticados con síndrome de shock dengue, 13 con fiebre dengue y 10 con fiebre hemorrágica dengue. El promedio de edad de los pacientes fallecidos fue de 43 años. El 60% de los pacientes fallecidos sufría de alguna comorbilidad antes de ser diagnosticado de dengue en alguna de sus formas. La comorbilidad más frecuentemente hallada fue la hipertensión arterial, ya sea sola o conjuntamente con otra enfermedad en la mitad de los pacientes. De igual forma diabetes, hepatitis B o C fueron comorbilidades importantes en los pacientes que desarrollaron síndrome de shock dengue. El perfil clínico de las personas fallecidas se caracterizó por: fiebre y escalofríos en todos los pacientes, cefalea y disnea en 35 de los pacientes, dolor abdominal en 33, alteración del nivel de conciencia en 35, dolor torácico en 32, sangrado de nariz, boca y/o ano en 30 pacientes. Al final, el signo más importante antes del fallecimiento de los pacientes fue cuatro días continuos de diarrea y vómito persistentes y severos (30).

## **2.9.- Dengue Grave**

En una revisión sistémica reciente que trató de identificar las comorbilidades que afectan el desarrollo de la enfermedad se encontraron pocas conclusiones. La primera y más universal es que la mayoría de los estudios analizados en este caso (16) no utilizan la clasificación actual determinada por la OMS por lo que los resultados obtenidos son poco actualizados. La segunda conclusión que tiene este estudio es que la mayoría de los resultados son difíciles de comparar debido a diseños diferentes con objetivos diferentes y por lo tanto no se puede responder claramente la pregunta “¿la severidad del dengue se ve influenciada por comorbilidades?”. En tercer lugar esta revisión produjo una lista de los factores de riesgo concomitantes que más

frecuentemente afectan el desarrollo natural de la enfermedad. Se asociaron con formar graves de la enfermedad: 1) enfermedad vascular; 2) ECV; 3) diabetes mellitus; 4) enfermedad respiratoria; 5) enfermedad renal y 6) edad avanzada. La cuarta conclusión obtenida por esta revisión sistemática revela que las comorbilidades en el dengue son un tema infra estudiado en el campo médico y por lo tanto se debería ampliar su estudio con diseños de mayor calidad y que incluyan centros de primer nivel de atención (31).

Otro estudio realizado en el estado de Minas Gerais, Brasil, se enfocó en las causas de ingreso y muerte en pacientes con diagnóstico de dengue y que fueron tratados en unidades de cuidados intensivos de servicio público. Dicho estudio recopiló 97 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de dengue confirmado por laboratorio, cuyas edades abarcaban de 15 a 91 años con un promedio de 42 años. Las causas más frecuentes de ingreso a UCI fueron: choque o hipotensión, trombocitopenia severa con o sin diátesis hemorrágica y fallo respiratorio. La mayoría de los síntomas entre todos los casos son de origen hematológico. Hemorragia espontánea, equimosis, sangrado de mucosas, epistaxis y hematuria son los síntomas más frecuentemente descritos por el estudio. Durante el ingreso los pacientes fueron tratados con antibióticos en su mayoría por neumonía (21 casos), sepsis (13 casos), IVU (5 casos), faringitis (2 casos) y endocarditis, flebitis o diverticulitis (1 caso cada uno). 30 pacientes requirieron agentes inotrópicos para mantener la hemodinámica y 29 casos requirieron ventilación mecánica. La mortalidad de estos pacientes ascendió a 18,6% (32).

Se realizó un estudio en Malasia con diseño de estudio retrospectivo, el cual trató de determinar el perfil de los casos fatales causados por dengue en dicho país. Se recopiló una cohorte desde junio 2006 a octubre 2007 para determinar si ha habido un cambio con respecto a la presentación de los casos fatales con dengue. Se logró recopilar 10 casos fatales durante este período. Todos los casos fueron de mujeres con un promedio de edad de 32 años. Otro aspecto importante es que todas las pacientes sufrieron de infección secundaria por dengue la cual fue comprobada serológicamente con medios de laboratorio ya sea durante su ingreso o post mortem. Desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso de las pacientes transcurrió un promedio de 4,7 días y la muerte ocurrió en promedio 2,4 días después del ingreso. La gran mayoría de los casos presentó dolor



abdominal, vómito, diarrea, fuga plasmática y hemorragia. La causa primaria de muerte fue síndrome de shock dengue el cual se complicó con sangrado severo, fallo multiorgánico y coagulopatía. Siete de los casos se acompañaron de trombocitopenia conjuntamente con hipoalbuminemia. Dentro de estos casos, cinco reportaron aumento de aminotransferasas compatible con daño hepático. Las comorbilidades de mayor importancia fueron diabetes mellitus e hipertensión. Sin embargo hubo otras presentaciones menos típicas como daño renal agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo, miocarditis con pericarditis y hemorragia cerebral y cardíaca (33).

En Vietnam se realizó un estudio que trató de definir un modelo de pronóstico en los casos de síndrome de shock dengue profundo. Se definió al síndrome de shock dengue profundo como 2 o más ocurrencias de choque compensado recurrente o 1 ocurrencia de choque descompensado o con hipotensión con la necesidad o no de inotrópicos. En un universo de 1207 niños de todas las edades y sexos los cuales habían sido diagnosticados con síndrome de shock dengue, 433 (36%) tuvo al menos un episodio de choque recurrente, mientras que 222 (18%) desarrolló síndrome de shock dengue profundo. 54 niños requirieron el uso de inotrópicos. 17 casos presentaron sangrado de mucosas severo y 6 de estos subsecuentemente fallecieron. Se tomaron en cuenta variables como recuento plaquetario, sexo, sangrado, dolor abdominal y tamaño del reborde hepático. El sexo femenino tuvo una asociación con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de shock dengue profundo pero no se asoció a un mayor riesgo de desarrollar choque recurrente. En los modelos multivariados se determinó que a menor edad, menos días de enfermedad al momento del choque, mayores temperatura, frecuencia cardíaca, hematocrito, y peor estado hemodinámico, (en sexo femenino) fueron variables asociadas independientemente con síndrome de shock dengue profundo y choque recurrente (34).

## **2.10.- Diagnóstico**

La sensibilidad de los métodos diagnósticos dependerá del momento de la enfermedad en que se realicen las pruebas. Se puede diagnosticar de forma directa mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el ácido nucleico viral. También se puede identificar de forma indirecta mediante el método ELISA que determina la presencia de la proteína no estructural del antígeno viral NS1. La

sensibilidad del método ELISA se reduce a un 60-80% en casos de infección secundaria en comparación al 90% de sensibilidad en casos de infección primaria y esto se explica por una respuesta de anticuerpos anamnética inducida por cualquier virus de la familia Flaviviridae. La detección del anticuerpo IgM que se liga al antígeno del virus dengue en el método ELISA puede ser tan temprano como al cuarto día después de iniciada la fiebre. Las pruebas serológicas para anticuerpos IgM pueden arrojar falsos positivos si el paciente ha sido infectado o vacunado recientemente para otros flavivirus con antígenos similares como fiebre amarilla. De igual forma cuando se da una infección secundaria se produce un aumento mayor y más rápido del anticuerpo IgG y que puede ser mayor que la respuesta de anticuerpos IgM, gracias a la inducción anamnética producida por antígenos de cualquier flavivirus en infección previa (10).

Actualmente existen varias formas para el diagnóstico de dengue. Las más estudiadas son:

- El aislamiento e identificación del virus por el método de anticuerpos monoclonales específicos por inmunofluorescencia, el cual tiene la ventaja de ser una prueba confirmatoria, es específica y determina serotipos precisos. Sin embargo requiere de una muestra sanguínea en fase aguda antes de los 5 días de enfermedad, requiere experiencia por parte del operador y adecuada infraestructura, toma más de 1 semana en dar un resultado, es sumamente costosa y no diferencia entre infección primaria y secundaria;

- La detección del ARN viral por el método de amplificación viral de ácido nucleico, la cual también es confirmatoria, es altamente sensible y específica, identifica serotipos y genotipos diferentes, y tenemos un resultado en 24 a 48 horas. Los contras de esta prueba son: existe alta probabilidad de falsos positivos solo por contaminación, también requiere una muestra sanguínea antes de 5 días de enfermedad y de igual forma requiere experiencia del operador con infraestructura adecuada y tampoco diferencia infección primaria de secundaria;

- Las pruebas de detección de antígenos como son la detección de NS1 e inmunohistoquímica tienen las ventajas de ser confirmatorias, son relativamente

fáciles de hacer y con un menor costo. De todas formas estas pruebas no serán tan específicas y sensibles como el aislamiento del virus o la identificación del ARN.

-Finalmente existen las pruebas serológicas las cuales determinan seroconversión IgM o IgG en tomas seriadas o una toma única determinando IgM. Estas pruebas son fáciles, menos costosas y confirmatorias en su mayoría pero lo más importante es que con el método de seroconversión se puede llegar al diagnóstico de infección primaria o secundaria (35).

La necesidad de un diagnóstico mejor y oportuno en los casos de dengue es algo que se ha estudiado recientemente debido a que el retraso en el diagnóstico ha sido una de las causas para que la enfermedad se expanda alrededor del mundo y además aumente la incidencia de casos graves de dengue por la falta de terapéutica oportuna en cada paciente. En el estudio se evalúa un test llamado NS1 (usando la reacción reversa de la cadena de polimerasa) como auxiliar diagnóstico de la enfermedad, dicho test es una tirilla reactiva que genera el resultado de la presencia de infección o su negatividad. En muestras sanguíneas de diferentes pacientes, se realizó una comparación con los esquemas de la Organización Mundial de la Salud de 1997 y 2009 para determinar si era de mayor utilidad el uso de este test en comparación a los esquemas propuestos por la OMS. Se definió que el test puede servir como un auxiliar para los esquemas entre los días 0 y 3 de la enfermedad, debido a que en días posteriores el test pierde efectividad en el momento de realizar el diagnóstico (36).

En Colombia se realizó un estudio para determinar la utilidad de la detección de la proteína NS1 para el diagnóstico temprano de dengue ya que esta prueba se puede realizar en los primeros días de la enfermedad y alcanza mayor sensibilidad y especificidad en relación a la determinación de IgM por ELISA. En el estudio se encontró que la determinación de la proteína NS1 puede ser de gran utilidad y un complemento para el diagnóstico oportuno del dengue y adicionalmente a eso permitiría instaurar un tratamiento adecuado y oportuno a los pacientes y de esta forma evitar mayores complicaciones durante el curso de su enfermedad (37).

El dengue es una enfermedad endémica de las regiones tropicales y subtropicales presentando una tasa de letalidad de 2,3 % en países de Latinoamérica; por esto se

realizó un estudio para determinar si existen indicadores tempranos de gravedad en la enfermedad. El estudio fue llevado a cabo en un grupo de niños hospitalizados por dengue con signos de alarma excluyendo a los niños que ingresaron por dengue grave o con serologías negativas. Se practicaron varios estudios de laboratorio para determinar la gravedad. La hemoconcentración y plaquetopenia tuvieron una gran relevancia al predecir gravedad ya que se observaron día por día los cambios que sufrían los pacientes que más tarde desarrollarían dengue grave. Adicionalmente a eso se encontró que el cambio entre dengue con signos de alarma a dengue grave se presentó aproximadamente en el quinto día de la enfermedad. Hubo también diferencias en los niveles de las aminotransferasas, con mayor elevación en los pacientes que desarrollaron dengue grave; en los tiempos de coagulación se observó una diferencia significativa en el tiempo de protrombina (TP) en pacientes que posteriormente desarrollaron dengue grave. Adicionalmente se realizó el análisis de la cantidad de líquidos y expansores requerida, encontrándose que los niños que desarrollaron dengue grave requirieron de mayor cantidad de líquidos. Es de vital importancia prestar atención a todas las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio durante la enfermedad de dengue para así tener un panorama un poco más claro de los pacientes que desarrollarán la forma grave de la enfermedad, ya que al momento no se cuenta con un instrumento predictor de severidad en esta enfermedad (38).

La enfermedad dengue es una importante arbovirosis a nivel mundial que tiene grandes cifras de morbilidad y mortalidad es por esto que se han desarrollado y se investiga constantemente como mejorar los sistemas de diagnóstico para así evitar complicaciones fatales de la enfermedad. Se ha realizado un estudio de linfocitos atípicos como herramienta de diagnóstico en la enfermedad dengue. Los linfocitos atípicos tienen mayor tamaño que los linfocitos normales y además sus células precursoras están ubicadas principalmente en el bazo y los ganglios linfáticos; algunos estudios revelan que todos los seres humanos tenemos entre 2 y 6 % de éstas células, pero su presencia está más marcada en determinados procesos infecciosos y algunas enfermedades sistémicas con afectación autoinmune principalmente. En el caso del dengue se analiza la presencia de linfocitos atípicos mediante frotis sanguíneo,

indicándose que luego de la revisión sistemática de varios estudios clínicos relacionados se encontró que hay una mayor proporción de linfocitos atípicos en pacientes con fiebre dengue en relación a pacientes con otras infecciones de cualquier tipo. Adicionalmente a eso se evidenció la presencia de mayor número de linfocitos atípicos en pacientes con dengue severo en comparación con pacientes con dengue con signos de alarma. Incluso en uno de los estudios se menciona la posibilidad de que si la proporción de linfocitos atípicos es mayor al 10 % podría ser un predictor de infección por dengue en la fase aguda de la enfermedad. No existen suficientes estudios que relacionen la presencia de linfocitos atípicos como predictores o pruebas de diagnóstico para el dengue, pero es una herramienta adicional a tener en cuenta el momento de realizar la evaluación integral del paciente con dengue (39).

Un estudio de más de 100 000 pacientes en 3 hospitales durante 13 años en Vietnam reportó que las mujeres y los niños menores de 15 años están en mayor riesgo de desarrollar peores complicaciones una vez adquirida la infección. De igual forma reportan que la mayoría de casos ocurren en pacientes pediátricos. Sin embargo la casuística en adultos tiene una tasa de crecimiento mayor. Esto se explica por la mayor sintomatología que presentan los adultos en comparación a los niños, conjuntamente con la alta migración que existe en Vietnam desde sitios no endémicos a sitios endémicos dentro del mismo país (40).

Un estudio realizado en Asia y Latinoamérica que incluyó a 2 259 pacientes reveló que alrededor del 13% de los pacientes requirió un manejo más exhaustivo después de haber sido diagnosticados de dengue. Todos los casos fueron confirmados. Sin embargo utilizando la clasificación de dengue y dengue hemorrágico 22% de los pacientes que entraron en choque no cumplían con los criterios establecidos por la OMS (41).

## **2.11.- Tratamiento**

En un estudio realizado entre 2007 y 2008 en un hospital de enfermedades tropicales en Vietnam, se probó el uso de cloroquina como tratamiento para la enfermedad del dengue en 307 pacientes con posible diagnóstico de dengue y de forma aleatoria se administró cloroquina en unos pacientes y placebo en otros. Se observó que la

cloroquina no disminuye la viremia, ni los niveles de antígeno NS1 en los pacientes, pero sí reduce los niveles de fiebre y además disminuyó la progresión de la enfermedad a casos de dengue hemorrágico. Sin embargo no hubo mayor cambio en los niveles de citocinas pro inflamatorias (42).

Se estuvo desarrollando una vacuna para el dengue en el año 2011. Se trataba de una vacuna tetravalente capaz de cubrir los cuatro serotipos de dengue, basada en el principio de la vacuna de fiebre amarilla. Se ha considerado su uso debido a que la enfermedad dengue constituye un problema de salud pública mundial, a que los casos han aumentado en gran cantidad y hay mayor número de complicaciones de los pacientes. Sin embargo no hubo un resultado satisfactorio luego de los ensayos clínicos (43).

El tratamiento del shock por dengue es de vital importancia en fases tempranas, debido a que existe una gran posibilidad de que haya mayor descompensación en el paciente y provoque incluso la muerte. Se realizó un estudio para el manejo de shock por dengue en una población pediátrica en Paraguay, en el cual se tomaron en cuenta algunos aspectos clínicos que sugieran shock como son: pulso débil, taquicardia, llenado capilar tardío, extremidades frías en pacientes que previamente ya habían sido diagnosticados de dengue. Encontrándose en la población de estudio que había un predominio del sexo femenino entre los pacientes, además taquicardia y pulso débil fueron los principales signos clínicos encontrados y no hubo mayor alteración en la presión arterial de los pacientes. Para manejar su cuadro de shock estable usaron soluciones isotónicas como solución salina al 0,9 % o Lactato Ringer, ya que la literatura sugiere que para el manejo inicial se realice con cristaloides, se sometió a una infusión lenta de las soluciones y en menor cantidad a la necesaria, tomando en cuenta que el shock en el dengue es un shock de tipo vasoconstrictor con extravasación de plasma por daño endotelial. Los resultados de un manejo con infusión lenta y de poca cantidad en el shock estable por dengue fueron buenos, ya que se observó que la mayoría de pacientes estudiados superaron esta etapa y tuvieron una ventajosa resolución del cuadro. Sin embargo, hay que tomar en cuenta el tipo de shock en el momento del diagnóstico para poder emplear el tratamiento más adecuado, debido a

que se han reportado varios casos de derrame pleural o ascitis dados por una sobrehidratación de los pacientes (44).

Tomando en cuenta la importancia que tiene la infección por el virus dengue y debido a que cada año se extiende con mayor facilidad a nivel mundial y constituye un problema para los programas de salud pública de cada país, se ha hecho una revisión acerca del manejo del dengue y además las limitaciones que presenta el desarrollo de la vacuna. En la etapa inicial de la enfermedad el manejo debe ser realizado de forma ambulatoria con especial recomendación en la hidratación por vía oral abundante y además se puede añadir paracetamol o algún antipirético que ayude en cierto grado a mejorar los síntomas. en este momento es además cuando se debe informar de signos de alarma para acudir inmediatamente a una casa de salud, como son el vómito persistente, diarrea, postración extrema, sangrado para realizar un manejo y supervisión más adecuados. En el manejo de la fase crítica de la enfermedad es necesaria la administración de líquidos intravenosos. Varios estudios han determinado el tipo de fluido intravenoso más adecuado para cada caso sin encontrar una superioridad significativa entre uno y otro. Las soluciones coloides deben usarse cuando las soluciones cristaloideas no han sido eficaces en el tratamiento y además se podría usar noradrenalina o dopamina en pacientes con shock que no respondan a la terapia con fluidos. No se recomienda el uso de corticosteroides como inmunomoduladores porque no se ha encontrado ningún beneficio, así como tampoco se recomienda la transfusión de concentrados plaquetarios para aumentar el conteo de plaquetas, la transfusión sanguínea se recomienda en pacientes con dengue grave hemorrágico que no sea de fácil control; el uso de inmunoglobulinas intravenosas no está recomendado debido a que la evidencia no ha encontrado una ayuda significativa. Es importante tener en cuenta para el manejo del dengue, la fluidoterapia abundante y por vía oral en etapas iniciales y de forma intravenosa cuando se presentan complicaciones, además de crear un ambiente educativo entre los pacientes para prevenir la aparición de nuevos casos de infección y además evitar reinfecciones de los pacientes (45).

## **2.12.- Impacto en la Salud Pública**

La relación existente entre los factores socioeconómicos y culturales, con la mayor facilidad de propagación de la enfermedad está comprobada en numerosos estudios. En Panamá se realizó un estudio entre dos barrios con características socioeconómicas similares, en los cuales se encontró que la mayor cantidad de encuestadas correspondían al sexo femenino, cumplían sus labores dentro de casa, la mayor parte tenía escolaridad media y correspondía a un grupo de mediana edad. Una vez realizada la encuesta se determinó que tanto la escolaridad como el grado de conocimiento acerca de la enfermedad eran muy importantes a la hora de determinar el número de casos y la propagación de la enfermedad, ya que se encontró que la población con menos casos de dengue fue la que mejor respondió el cuestionario aplicado (46).

Las dimensiones culturales y la experiencia a lo largo de la historia con la enfermedad dengue también guarda estrecha relación con los mecanismos empleados para prevenir la propagación de la enfermedad. Se realizó un estudio en México en el cual se evidencia que las poblaciones que históricamente tienen mayor experiencia con el manejo del ambiente y la prevención del dengue tenían un menor reporte de casos, en contraste con poblaciones en las que la enfermedad no era muy conocida y en la cual la población creía que las campañas de fumigación eran suficientes para la prevención de la propagación de la enfermedad. Es necesario crear conciencia en la población y el sistema de salud para mejorar los mecanismos de prevención y evitar la propagación de la enfermedad (47).

El dengue ha pasado de ser una enfermedad estacional, a presentarse durante todo el año en algunos países de la región y en Ecuador, esto debido a que ya no se presenta solo debido a condiciones climáticas favorables sino que adicionalmente más del 70% del territorio ecuatoriano es propicio para que pueda propagarse el vector. A la hora de evaluar la presencia de la enfermedad se debe tomar en cuenta a los factores socioeconómicos, culturales y sistemas de limpieza e higiene en todas las ciudades, ya que hay una relación directa de esto con la mayor facilidad de propagación del vector y de la enfermedad (48).



Según datos de la Organización Panamericana de la Salud el dengue ha afectado casi todo el continente americano y las islas del Caribe. Incluso se ha aumentado su transmisión de forma considerable en las últimas décadas. Desde 1980 se ha visto picos de transmisión de dengue de forma cíclica. Un ejemplo claro fue la epidemia en Cuba en 1981 seguida de una reducción de siete veces la transmisión en el mismo país el año siguiente. En la década de los 90s la región experimentó un aumento en las tasas de incidencia de la enfermedad de 12% a 35% en países del Caribe y Venezuela. Para el año 2002, 37 países de Latinoamérica habían reportado casos de dengue, de los cuales 21 también reportaron dengue hemorrágico y 14 de los mismos reportaron muertes causadas por dengue hemorrágico. La región más afectada fue Sudamérica especialmente en Brasil, Colombia y Venezuela. Los casos de dengue hemorrágico y síndrome de shock dengue se han mantenido en un nivel más o menos similar desde la segunda epidemia grande de dengue en Sudamérica que sucedió en Venezuela en el año 1989. Esto se mantuvo hasta el año 1997 cuando ocurrió un aumento considerable de casos de dengue hemorrágico y de síndrome de shock dengue (11 645 casos). Se considera que estas variaciones corresponden a las diferentes formas epidemiológicas de identificar casos de dengue versus casos de dengue hemorrágico y síndrome de shock dengue. De forma pasiva en el caso del dengue y de forma activa en caso de dengue hemorrágico y síndrome de shock dengue. Es por esto que se considera que cada 3 a 4 años de descenso significativo de casos de dengue es seguido por periodos de 2 a 3 años de aumento significativo de transmisión de la enfermedad. La evidencia también demuestra que, desde la epidemia de Cuba en 1981, Venezuela, Brasil, Colombia y Honduras han aislado cepas virales del sudeste asiático, que son asociadas con potenciales epidemias de dengue hemorrágico. De hecho desde esos años se ha visto un aumento constante de casos de dengue hemorrágico y síndrome de shock dengue. Todo esto constituye un problema importante en la salud pública de la región. Desde el 2001 casi todos los países de Latinoamérica han reportado la presencia de los 4 serotipos de dengue. Incluyendo la reintroducción del serotipo DEN3 después de 17 años de completa erradicación en la región. La presencia de más de un serotipo circulante en la población aumenta el riesgo de casos de dengue hemorrágico y síndrome de shock dengue y también aumenta el riesgo de infecciones secundarias. Se estima que los factores que más influyen en la magnitud de estos problemas son: falta

de lugares de diagnóstico, diagnósticos demorados, programas de control ineficientes y sistemas de detección y observación deficientes. Todos estos factores se pueden agrupar en los factores de riesgo para desarrollar epidemias de dengue o también llamados macro-determinantes. En Latinoamérica estos macro-determinantes son:

A) Crecimiento poblacional: se estima que para el 2020 la población urbana de Latinoamérica será alrededor del 80% y que para el 2030 el 50% de la población vivirá en mega-ciudades (poblaciones de más de 10 millones de habitantes).

B) Urbanización inadecuada y no planificada: dado principalmente por la migración del sector rural al urbano acompañado de inexistentes o inadecuadas formas de distribución de agua para consumo humano, manejo de desechos sólidos, residencias de condiciones inadecuadas y formación de sitios ideales para la proliferación del vector.

C) Viaje aéreo: la movilización de personas desde un sitio endémico a otro o a zonas libres de la enfermedad permiten la interacción de serotipos en la misma zona endémica y la reintroducción de la enfermedad en sitios previamente erradicados como fue el caso de la isla de Pascua en Chile.

D) Calentamiento global: si bien los cambios climáticos pueden llegar a tener un impacto negativo en la aparición o reaparición de casos de dengue, se ha considerado que el aumento en la transmisión de dengue es más bien multifactorial y que los factores de atención de salud son los factores más importantes.

E) Condiciones sanitarias inadecuadas: estatus socioeconómico bajo y condiciones sanitarias precarias han demostrado ser los factores que más aumentan la transmisión de la enfermedad. Por lo mismo se ve que las condiciones de desigualdad social promueven aumentar el impacto del dengue en la salud pública.

F) Deterioro de la infraestructura sanitaria: los programas de control del vector han pasado de ser preventivos a contingencia debido a sistemas de salud en deterioro o por falta de inversión al sector salud dado principalmente por la situación económica desfavorable de la región.

G) Introducción de otros vectores: la posible introducción de *Aedes albopictus* es sumamente seria ya que este puede funcionar como vector rural y urbano, puede desplazar a *A. aegypti* y no es antropofílico obligatorio (49)

## **CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1.- Justificación**

El presente estudio pretende aclarar el perfil epidemiológico y clínico de la enfermedad del dengue. La información científica ha dejado claro que los factores que afectan las complicaciones de la enfermedad son ambiguos y dependen de cada región geográfica en particular. De igual forma la evidencia es ambigua al formar un perfil del paciente que se complicará una vez que se contagie de la enfermedad. Así pues en la mayoría de evidencia del sudeste asiático la mayoría de complicaciones sucede en mujeres, pacientes pediátricos y con menor acceso a servicios de salud. En otra evidencia que se fundamenta en los casos de Estados Unidos el perfil epidemiológico es peor en pacientes con un alto índice de masa corporal, con menor estatus socioeconómico y en etnias hispánicas. Finalmente un estudio del vecino país Colombia revela que los pacientes mestizos tienden a tener más complicaciones con respecto a los grupos afro descendientes, pero el sexo no fue un factor relevante en la evolución de la enfermedad. El estudio propuesto permitirá determinar el perfil epidemiológico de los pacientes que se complican en la provincia con mayor incidencia de la enfermedad, Esmeraldas. De igual manera servirá para determinar si existen diferencias relevantes en cada uno de los grupos propuestos en la investigación. Esto ayudaría a desarrollar campañas de prevención y concientización con respecto a la enfermedad. Dichas campañas gozarían de información actualizada y más aún específica para la región más afectada por esta enfermedad como lo es Esmeraldas. Serviría también para erradicar falsas consideraciones actuales como son la importación de medidas no científicas de países del Caribe para combatir la enfermedad. Estas campañas estarían encaminadas a determinar grupos de riesgo tanto de infección como de complicación y por lo tanto se tomarían medidas acordes. Estudios a futuro con mayores recursos podrían determinar si en el Ecuador el que se complique un paciente depende del serotipo infectante o del genoma del hospedador como sugiere la evidencia estadounidense hasta el momento. De esta misma manera este trabajo podría colaborar con la formación de guías actualizadas tanto de manejo como de diagnóstico en la provincia de Esmeraldas. Si bien las guías son claras en cuanto al manejo inicial de los pacientes se podría

extender las guías en cuanto al manejo de complicaciones las cuales podrían ser estandarizadas y más aún predictivas de complicación en pacientes que pertenezcan a grupos de riesgo o que presenten signos o síntomas precoces de una enfermedad complicada.

### **3.2.- Problema de investigación**

¿Cuáles son las diferencias en las manifestaciones y formas clínicas del dengue entre los grupos étnicos, afro descendientes y mestizos, y su correlación con hipertensión arterial?

### **3.3.- Objetivos**

#### **3.3.1.- Objetivo General**

Determinar las diferencias de las manifestaciones clínicas y la forma clínica respectiva del dengue entre pacientes afro descendientes y mestizos que presentan hipertensión arterial, en el hospital Delfina Torres de Concha, en el período de enero a octubre del año 2015.

#### **3.3.2.- Objetivos específicos**

- Establecer las diferencias de la presencia de la enfermedad dengue en cuanto a sexo de los dos grupos étnicos;
- Conocer la prevalencia y la incidencia de los dos tipos de forma clínica de dengue con respecto a los grupos étnicos;
- Indicar las manifestaciones clínicas más frecuentes halladas en cada uno de los grupos étnicos;
- Identificar las diferencias en cuanto a grupo etario de presencia de la enfermedad dengue con respecto a los dos grupos étnicos;
- Determinar la correlación entre la presencia de hipertensión y las diferentes manifestaciones y formas clínicas del dengue.

### 3.4.- Hipótesis

H<sub>0</sub>: No existe correlación entre la presencia de hipertensión en pacientes que han sido diagnosticados de dengue y cambios en las formas y manifestaciones clínicas del dengue.

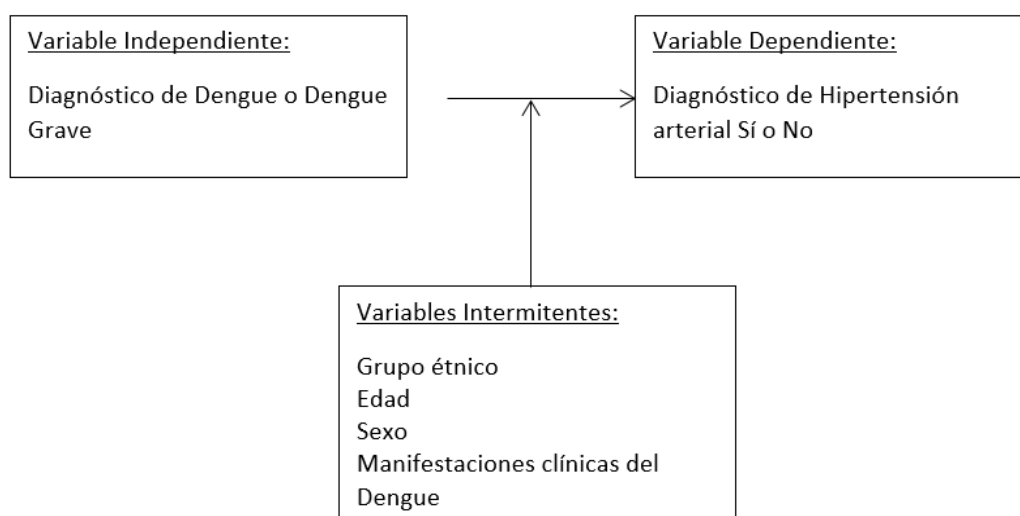
H<sub>1</sub>: Sí existe correlación entre la presencia de hipertensión en pacientes que han sido diagnosticados de dengue y cambios en las formas y manifestaciones clínicas del dengue

### 3.5.- Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Unidades o Categoría	Escala	Unidad
Sexo	Según la OMS se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Masculino  Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Porcentaje (%)
Grupo Etario	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Infantes 1 mes – 5 años Escolares 5-12 años Adolescentes 12-18 años Adulto joven 18-30 años Adulto Mayor 40-65 años Tercera Edad más de 65 años	Cualitativa Nominal Categórica	Porcentaje (%)
Grupo Étnico	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas o culturales.	Mestizo  Afrodescendiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Porcentaje (%)
Forma clínica	Caracteriza a la forma de presentación clínica del dengue en referencia a las complicaciones que podrían presentarse	Dengue  Dengue severo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Porcentaje (%)
Manifestaciones Clínicas	Conjunto de síntomas y signos clínicos que	Fiebre Cefalea Mialgias	Cualitativa Nominal Categórica	Porcentaje (%)

	caracteriza una enfermedad o síndrome	Artralgias Dolor retroocular Dolor abdominal Náusea/vómito Hepatomegalia Ictericia Erupción Petequias Gingivorragia Epistaxis Púrpura/Equimosis Melena Hematuria Hematemesis Edema en extremidades Anasarca Ascitis Derrame pleural		
Hipertensión Arterial	Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.	Si  No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Porcentaje (%)

### 3.6.- Matriz de variables



### 3.7.- Universo y muestra

#### 3.7.1.- Universo

El universo está dado en base a todos los casos reportados de Dengue en el período de Enero a Octubre de 2015 en el Hospital Delfina Torres de Concha en la ciudad de Esmeraldas, con un total de 263 pacientes.

#### 3.7.2.- Muestra

Se utilizó para cálculo la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

N: universo

Z: niveles de confianza

p: proporción esperada

q: 1-p

d: desviación estándar

$$n = \frac{263 \times 2,57^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,05^2 \times (263 - 1) + 2,57^2 \times 0,5 \times 0,5}$$

$$n = \frac{263 \times 6,6049 \times 0,25}{0,0025 \times (262) + 6,6049 \times 0,25}$$

$$n = 188,73$$

Tamaño de la muestra: 189 pacientes

### 3.8.- Tipo de muestreo

Se realizó un muestreo aleatorizado simple. Se asignó un número del 1 al 263 a las historias clínicas que forman parte de nuestro universo. Con ayuda del programa Excel se produjeron 189 números aleatorios del 1 al 263 que no se repetían para la elección aleatoria simple de las historias clínicas en el archivo del Hospital Delfina Torres de Concha de la ciudad de Esmeraldas, Esmeraldas.



### **3.9.- Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo descriptivo correlacional

### **3.10.- Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio todas las historias clínicas que han reportado casos de dengue en cualquiera de sus formas en el período de enero a octubre de 2015. Se tomó una muestra de dicho universo de 189 casos. Se incluyeron todos los pacientes mayores a un mes de edad. Se incluyeron a todos los pacientes que se autodenominaron mestizos u afro descendientes.

### **3.11.- Criterios de exclusión**

No se incluyeron en el análisis de datos aquellas historias clínicas que pertenecían a sujetos indígenas o de otro grupo étnico diferente a mestizo u afro descendiente. Se excluyeron las historias clínicas de pacientes menores a un mes de edad. Se excluyeron las historias clínicas de pacientes con diagnósticos de enfermedades crónicas adicionales al dengue exceptuando la hipertensión arterial.

### **3.12.- Plan de análisis de datos**

El análisis de datos se realizó en el Programa SPSS Versión 23.0. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi<sup>2</sup>.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

La muestra del presente estudio fue de 190 sujetos, correspondientes a pacientes con diagnóstico de dengue, mayores a 1 mes de edad y autodenominados mestizos y afrodescendientes; en el período de enero a octubre de 2015 en el hospital “Delfina Torres de Concha” de la ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

### 4.1.- Características Sociodemográficas

#### 4.1.1.- Distribución por sexo

De toda la población estudiada en la investigación, el 57,4 % (n=109) de todos los participantes pertenece al sexo femenino; mientras que el 42,6 % (n=81) pertenece al sexo masculino.

**Tabla 1. Distribución por Sexo**

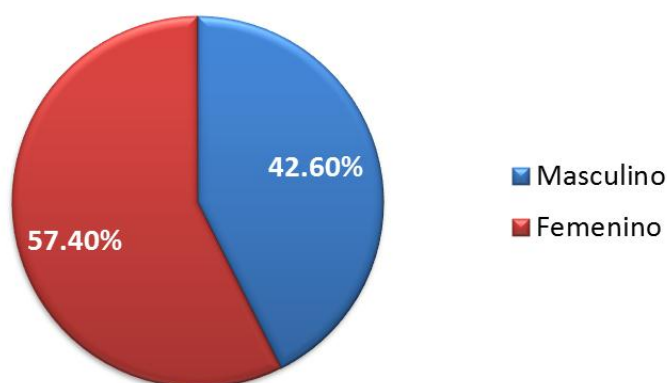
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	81	42.6	42.6	42.6
Femenino	109	57.4	57.4	100,0
Total	190	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 1. Distribución por Sexo**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

#### 4.1.2.- Distribución por etnia

De todos los participantes en la investigación, el 45,3 % (n=86) corresponde a la población autodenominada afrodescendiente; mientras tanto el 54,7 % (n=104) corresponde a la población autodenominada mestiza.

**Tabla 2. Distribución por Etnia**

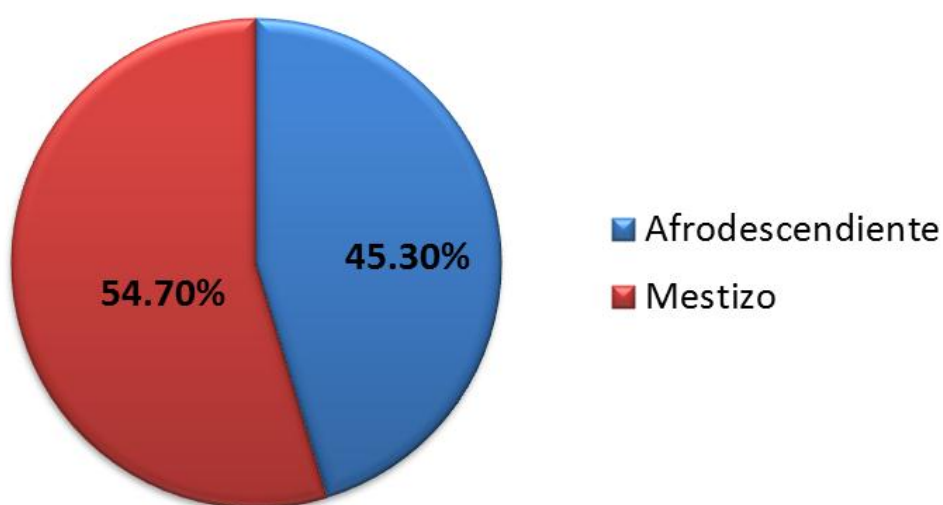
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Afrodescendiente	86	45.3	45.3	45.3
Mestizo	104	54.7	54.7	100.0
Total	190	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 2. Distribución por Etnia**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

#### 4.1.3.- Distribución por grupo etario

La población estudiada fue dividida en 6 grupos de edad comprendidos como: Infantes (1 mes-5 años de edad) correspondientes al 12,1 % (n=23); Escolares (5-12 años de edad) correspondientes al 24,2 % (n=46); Adolescentes (12-18 años de edad) correspondientes al 18,4 % (n=35); Adulto Joven (18-40 años de edad) correspondientes al 25,3 % (n=48); Adulto Mayor (40-65 años de edad) correspondientes al 13,7 % (n=26) y tercera edad correspondiente al 6,3 % (n=12).

**Tabla 3. Distribución por Grupo etario**

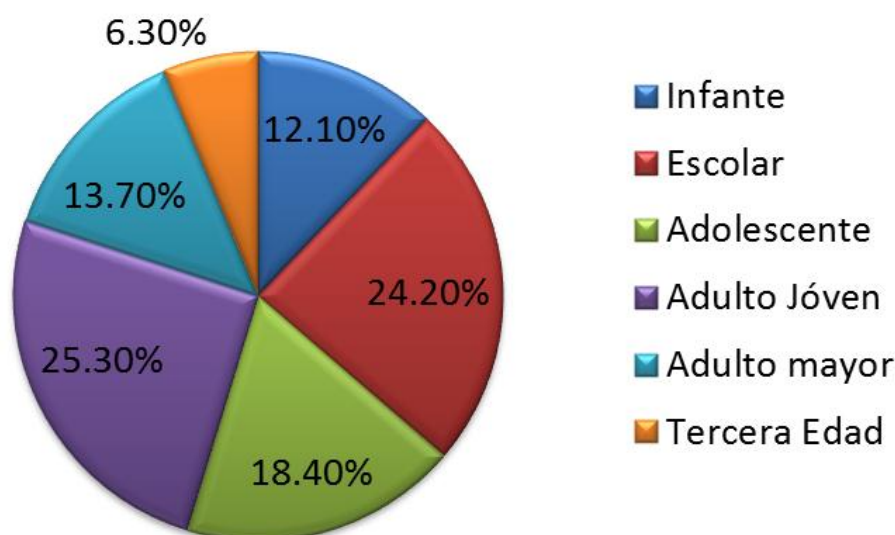
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
Infante	23	12.1	12.1	12.1
Escolar	46	24.2	24.2	36.3
Adolescente	35	18.4	18.4	54.7
Adulto Joven	48	25.3	25.3	80.0
Adulto Mayor	26	13.7	13.7	93.7
Tercera Edad	12	6.3	6.3	100.0
Total	190	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 3. Distribución por Grupo etario**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

## 4.2.- Características Clínicas

### 4.2.1.- Distribución de acuerdo a la forma clínica

Los casos de presentación de forma clínica catalogados como “Dengue” corresponden al 85,8 % (n=163); mientras tanto los casos catalogados como “Dengue Severo” corresponden al 14,2 % (n=27).

**Tabla 4. Distribución de acuerdo a la Forma clínica**

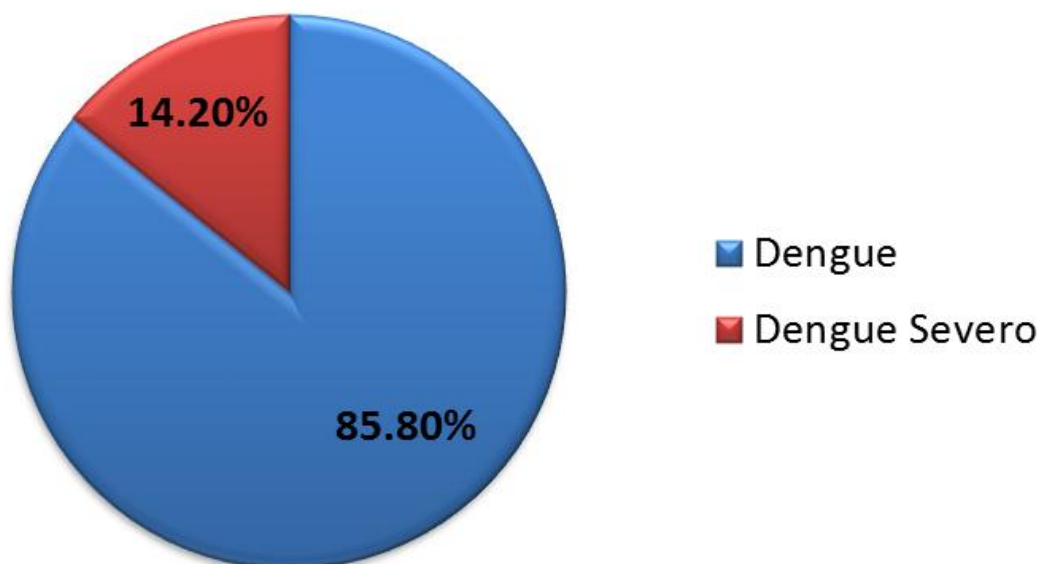
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Dengue	163	85.8	85.8	85.8
Dengue Severo	27	14.2	14.2	100.0
Total	190	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 4. Distribución de acuerdo a la Forma clínica**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

#### 4.2.2- Distribución de paciente con presencia o ausencia de hipertensión arterial

La población con presencia de hipertensión arterial (HTA) entre toda la población estudiada corresponde al 19,5 % (n=37) y la población con ausencia de hipertensión arterial corresponde al 80,5 % (n=153).

**Tabla 5. Distribución de presencia o ausencia de Hipertensión arterial**

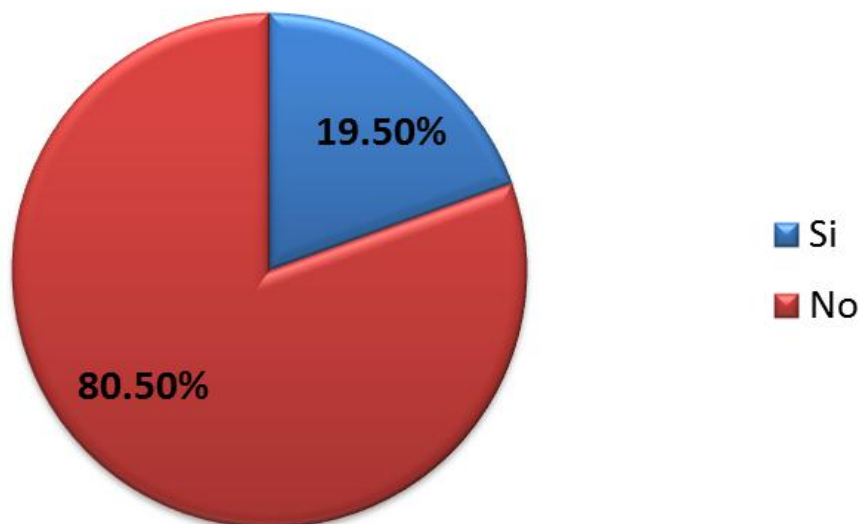
HTA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Si	37	19.5	19.5	19.5
No	153	80.5	80.5	100.0
Total	190	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 5. Distribución de presencia o ausencia de Hipertensión arterial**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

#### 4.2.3.- Distribución de manifestaciones clínicas

En base a la revisión bibliográfica se tomaron en cuenta 21 manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad y sus complicaciones. Dentro de estas manifestaciones, fiebre se presentó en el 100 % de los casos (n=190); seguida por mialgias en un 58,9 % (112); artralgias en un 56,8 % (108); cefalea en un 54,2 % (n=103); dolor abdominal en un 38,4 % (n=73); náusea y vómito en un 28,4 % (n=54); erupción en un 17,4 % (n=33); dolor retroocular en un 15,8 % (n=30); petequias y epistaxis en un 10,5 % en cada una (n=20); melena en un 9,5 % (n=18); púrpura/equimosis en un 5,8 % (n=11); gingivorragia en un 4,2 % (n=8); ictericia en un 3,2 (n=6); hematuria y hematemesis en 2,6 % cada una (n=5) y edema en extremidades en un 2,1 % (n=4). No se encontraron pacientes con manifestaciones clínicas como hepatomegalia, anasarca, ascitis y derrame pleural.

**Tabla 6. Distribución de manifestaciones clínicas**

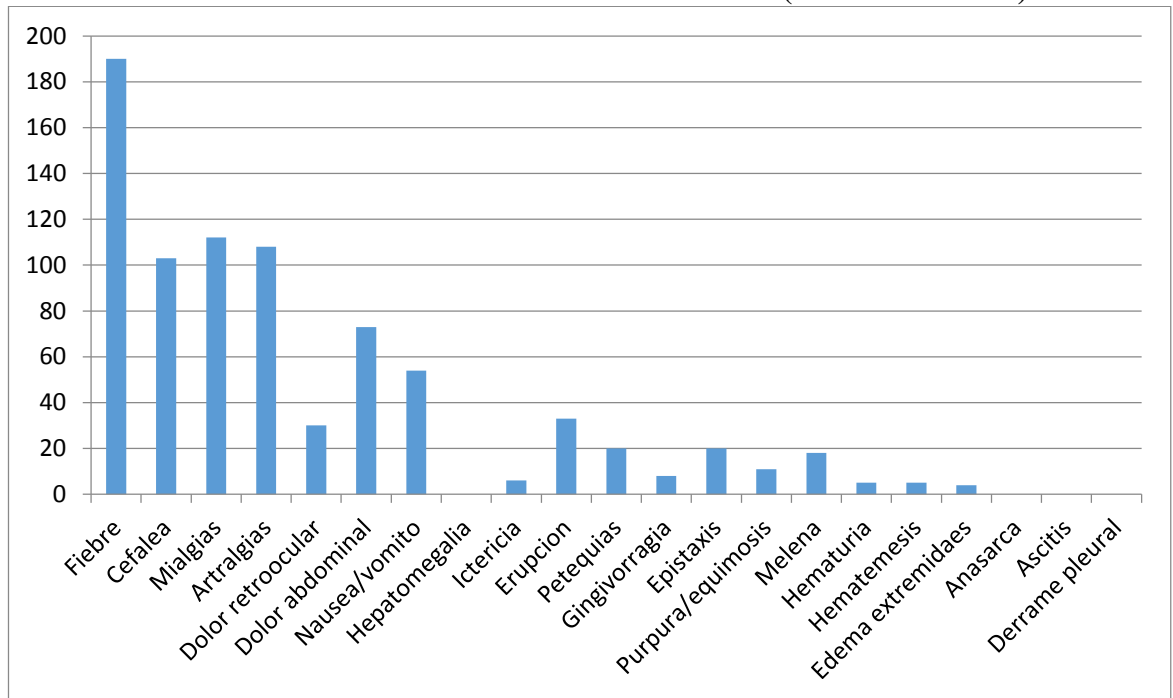
	Casos			
	Positivos		Negativos	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Fiebre	190	100.00%	0	0.00%
Cefalea	103	54.20%	87	45.80%
Mialgias	112	58.90%	78	41.10%
Artralgias	108	56.80%	82	43.20%
Dolor retroocular	30	15.80%	160	84.20%
Dolor abdominal	73	38.40%	117	61.60%
Náusea/vómito	54	28.40%	136	71.60%
Hepatomegalia	0	0.00%	190	100.00%
Ictericia	6	3.20%	184	96.80%
Erupción	33	17.40%	157	82.60%
Petequias	20	10.50%	170	89.50%
Gingivorragia	8	4.20%	182	95.80%
Epistaxis	20	10.50%	170	89.50%
Púrpura/equimosis	11	5.80%	179	94.20%
Melena	18	9.50%	172	90.50%
Hematuria	5	2.60%	185	97.40%
Hematemesis	5	2.60%	185	97.40%
Edema extremidades	4	2.10%	186	97.90%
Anasarca	0	0.00%	190	100.00%
Ascitis	0	0.00%	190	100.00%
Derrame pleural	0	0.00%	190	100.00%

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 6. Distribución de manifestaciones clínicas (número de casos)**

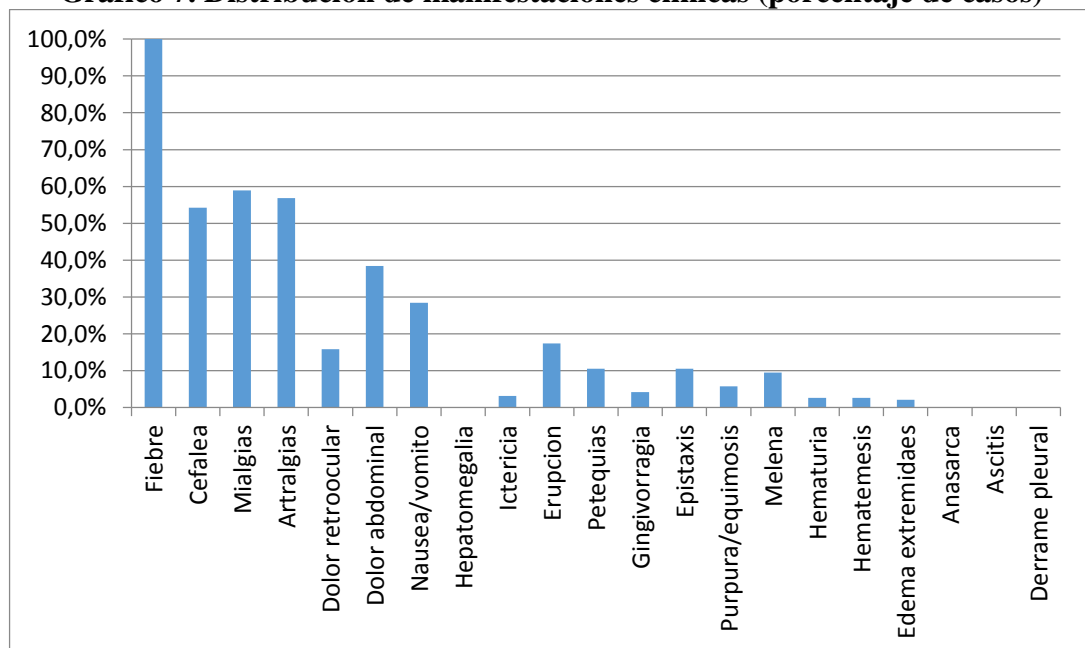


Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 7. Distribución de manifestaciones clínicas (porcentaje de casos)**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)



### 4.3.- Análisis bivariado

#### 4.3.1.- Relación entre la forma clínica de dengue según sexo

En el sexo masculino el 80,3 % (n=65) tuvo dengue; mientras el 19,7% (n=16) tuvo dengue severo. En el sexo femenino el 89,9 % (n=98) presentó dengue y el 10,1 % (n=11) presentó dengue severo.

**Tabla 7. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue**

			Forma clínica		Total
			Dengue	Dengue Severo	
Sexo	Masculino	Recuento	65	16	81
		Recuento esperado	69.5	11.5	81.0
	Femenino	Recuento	98	11	109
		Recuento esperado	93.5	15.5	109.0
Total	Recuento		163	27	190
	Recuento esperado		163.0	27.0	190.0

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Tabla 8. Prueba de Chi<sup>2</sup> de formas clínica según el sexo**

	Valor	Grado de	Significación	Significación	Significación
Chi-cuadrado Pearson	3.558 <sup>a</sup>	1	.059	.091	.047
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2.810	1	.094		
Razón de verosimilitud	3.517	1	.061		
Test de Fisher					
Asociación lineal por lineal	3.539	1	.060		
N de casos válidos	190				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 11.51.

b. Solo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Usando un grado de libertad, el valor esperado de Chi<sup>2</sup> es de 3.558, obtuvimos una significación de 0.059 la cual es mayor a 0,05 y podemos determinar que el valor de Chi<sup>2</sup> no es estadísticamente significativo por lo tanto no existe relación entre el sexo de los pacientes y la forma clínica de dengue.

#### 4.3.2.- Relación entre la forma clínica de dengue según etnia

En el grupo de afrodescendientes el 81,4 % (n=70) tuvo dengue y el 18,6 % (n=16) tuvo dengue severo. En el grupo de mestizos el 89,4 % (n=93) tuvo dengue y el 10,6 % (n=11) tuvo dengue severo.

**Tabla 9. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue según la etnia**

		Forma clínica		Total	
		Dengue	Dengue Severo		
Etnia	Afrodescendiente	Recuento	70	16	86
		Recuento esperado	73.8	12.2	86.0
	Mestizo	Recuento	93	11	104
		Recuento esperado	89.2	14.8	104.0
Total		Recuento	163	27	190
		Recuento esperado	163.0	27.0	190.0

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Tabla 10. Prueba de Chi<sup>2</sup> de formas clínica según la etnia**

	Valor	Grados de	Significación	Significación	Significación
Chi-cuadrado Pearson	2.488 <sup>a</sup>	1	.115	.145	.086
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1.873	1	.171		
Razón de verosimilitud	2.480	1	.115		
Test de Fisher					
Asociación lineal por lineal	2.475	1	.116		
N de casos válidos	190				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 11.51.

b. Solo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Usando un grado de libertad, el valor esperado de Chi<sup>2</sup> es de 2.488, obtuvimos una significación de 0.115 la cual es mayor a 0,05 y podemos determinar que el valor de Chi<sup>2</sup> no es estadísticamente significativo por lo tanto no existe relación entre la etnia de los pacientes y la forma clínica de dengue.

#### 4.3.3.- Relación entre la forma clínica del dengue y grupo etario

Los infantes con un total de 23 casos; el 95,6 % (n=22) presentó dengue y el 4,4 % (n=1) presentó dengue severo. Los escolares con un total de 46 casos; el 95,7 % (n=44) presentó dengue y el 4,3 % (n=2) presentó dengue severo. Los adolescentes con un total de 35 casos; el 85,7 % (n=30) presentó dengue y el 14,3 % (n=5) presentó dengue severo. Los adultos jóvenes con un total de 48 casos; el 87,5 % (n=42) presentó dengue y el 12,5 % (n=6) presentó dengue severo. Los adultos mayores con un total de 26 casos; el 69,2 % (n=18) presentó dengue y el 30,8 % (n=8) presentó dengue severo. El grupo de tercera edad con un total de 12 casos; el 58,3 % (n=7) presentó dengue y el 41,7 % (n=5) presentó dengue severo.

**Tabla 11. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue según el grupo etario**

			Forma clínica		Total
			Dengue	Dengue Severo	
Grupo Etario	Infante	Recuento	22	1	23
		Recuento esperado	19.7	3.3	23.0
	Escolar	Recuento	44	2	46
		Recuento esperado	39.5	6.5	46.0
	Adolescente	Recuento	30	5	35
		Recuento esperado	30.0	5.0	35.0
	Adulto Joven	Recuento	42	6	48
		Recuento esperado	41.2	6.8	48.0
	Adulto Mayor	Recuento	18	8	26
		Recuento esperado	22.3	3.7	26.0
	Tercera Edad	Recuento	7	5	12
		Recuento esperado	10.3	1.7	12.0
	Total	Recuento	163	27	190
		Recuento esperado	163.0	27.0	190.0

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Tabla 12. Prueba de Chi<sup>2</sup> de formas clínica  
según el grupo etario**

	Valor	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	18.889 <sup>a</sup>	5	.002
Razón de verosimilitud	17.376	5	.004
Asociación lineal por lineal	15.052	1	.000
N de casos válidos	190		

a. 4 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 1.71.

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Usando cinco grados de libertad debido a la presencia de seis variables para el análisis, el valor esperado de Chi<sup>2</sup> es de 18.889, obtuvimos una significación de 0.002 la cual es menor a 0,05 y podemos determinar que el valor de Chi<sup>2</sup> es estadísticamente significativo, por lo tanto sí existe relación entre el grupo etario de los pacientes y la forma clínica de dengue.

#### **4.3.4.- Relación de la forma clínica del dengue y la presencia de hipertensión arterial**

Los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial como comorbilidad del dengue alcanzaron un total de 37 casos de los cuales, el 56,7 % (n=21) presentó dengue y el 43,3 % (n=16) presentó dengue severo. Mientras tanto en los pacientes que no tenían diagnóstico de hipertensión arterial como comorbilidad del dengue alcanzaron los 153 casos de los cuales, el 92,8 % (n=142) presentó dengue y el 7,2 % (n=11) presentó dengue severo.

**Tabla 13. Recuento obtenido y esperado de forma clínica de dengue según la presencia de hipertensión arterial**

			Forma Clínica		Total
			Dengue	Dengue Severo	
Hipertensión arterial	Si	Recuento	21	16	27
		Recuento esperado	31.7	5.3	37.0
	No	Recuento	142	11	27
		Recuento esperado	131.3	21.7	153.0
Total		Recuento	163	27	190
		Recuento esperado	37.0	153.0	190.0

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Tabla 14. Prueba de  $\chi^2$  de formas clínicas según la presencia de hipertensión arterial**

	Valor	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado Pearson	31.768 <sup>a</sup>	1	.000	.000	.000
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	28.880	1	.000		
Razón de verosimilitud	25.611	1	.000		
Test de Fisher					
Asociación lineal por lineal	31.601	1	.000		
N de casos válidos	190				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 5.26.

b. Solo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Usando un grado de libertad, el valor esperado de  $\chi^2$  es de 31.768, obtuvimos una significación de 0.000 la cual es menor a 0,05 y podemos determinar que el valor de  $\chi^2$  es estadísticamente significativo, por lo tanto sí existe relación entre la presencia de hipertensión arterial en los pacientes y la forma clínica de dengue.

#### 4.3.5.- Relación de las manifestaciones clínicas según sexo

La fiebre se presentó en el 100 % de los pacientes (n=81 sexo masculino y n=109 sexo femenino), la segunda manifestación más reportada fue artralgias con 57 % (n=46 sexo masculino y n=62 sexo femenino). La cefalea en el sexo masculino correspondió al 56 % (n=45) y en el sexo femenino fue del 53 % (n=58). Las mialgias fueron mayores en el sexo femenino con 64 % (n=70) y en el sexo masculino con 52 % (n=42). El resto de manifestaciones clínicas en el sexo masculino fueron seguidas por dolor abdominal en 43 %; náusea y vómito en 31%; erupción en 23 %; dolor retroocular en 20 % y las demás manifestaciones fueron menores al 20 %. En el sexo femenino el dolor abdominal se presentó en 35 %; náusea y vómito en 27 % y el resto de manifestaciones fueron menores al 20 %.

**Tabla 15. Relación de las manifestaciones según sexo**

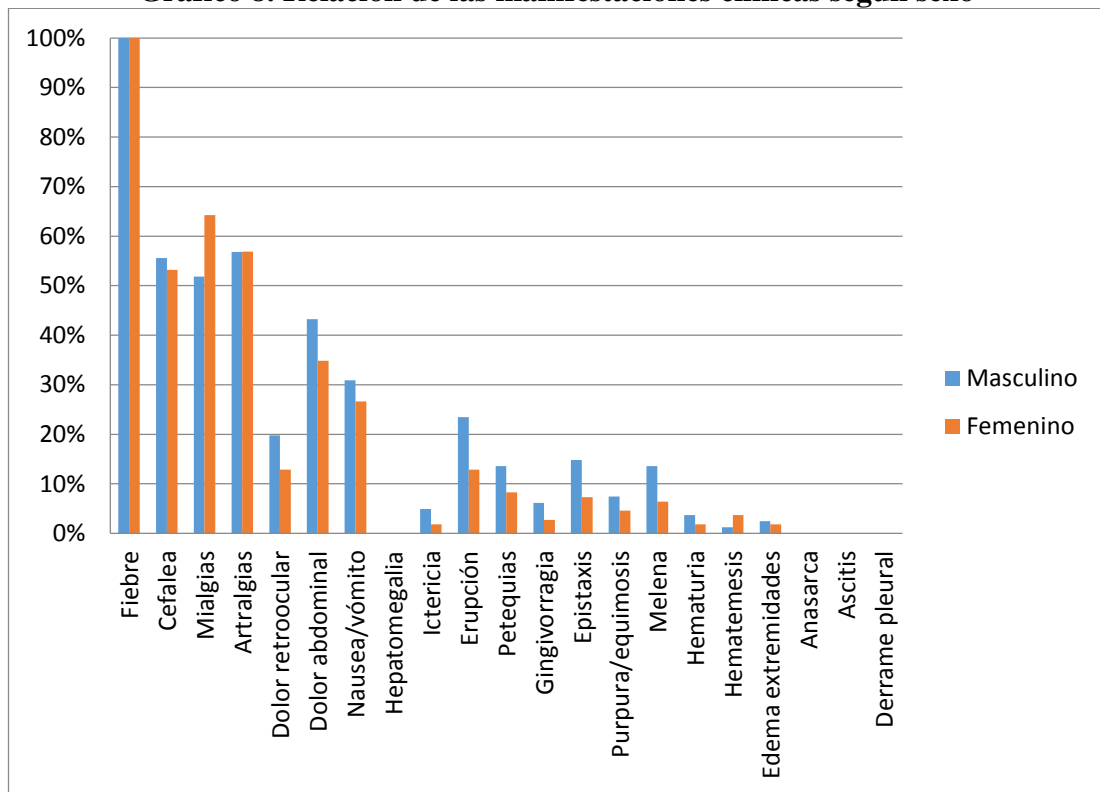
Manifestaciones clínicas				
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Fiebre	81	109	100%	100%
Cefalea	45	58	56%	53%
Mialgias	42	70	52%	64%
Artralgias	46	62	57%	57%
Dolor retroocular	16	14	20%	13%
Dolor abdominal	35	38	43%	35%
Nausea/vómito	25	29	31%	27%
Hepatomegalia	0	0	0%	0%
Ictericia	4	2	5%	2%
Erupción	19	14	23%	13%
Petequias	11	9	14%	8%
Gingivorragia	5	3	6%	3%
Epistaxis	12	8	15%	7%
Purpura/equimosis	6	5	7%	5%
Melena	11	7	14%	6%
Hematuria	3	2	4%	2%
Hematemesis	1	4	1%	4%
Edema extremidades	2	2	2%	2%
Anasarca	0	0	0%	0%
Ascitis	0	0	0%	0%
Derrame pleural	0	0	0%	0%

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 8. Relación de las manifestaciones clínicas según sexo**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Este gráfico muestra las manifestaciones clínicas encontradas en los dos sexos, donde podemos observar que la fiebre se presentó en un 100 % de los casos para los dos sexos, en más del 50 % de los casos de los dos sexos se presentó cefalea, en el caso de las mialgias podemos observar que hubo más del 50 % de afectación en ambos sexos pero con mayor afectación en el sexo femenino; las artralgias se presentaron en más del 50 % de los casos en ambos sexos con una proporción casi igual. Dolor abdominal se presentó en más del 30 % de la población teniendo un predominio en el sexo masculino; náusea y vómito se presentaron en menos del 30 % con una proporción parecida para los dos sexos. El resto de manifestaciones clínicas se presentaron en menos del 20 % para los dos sexos.

#### 4.3.6.- Relación de las manifestaciones clínicas según etnia

La fiebre se presentó en el 100 % de las dos etnias (n=86 afrodescendientes y n=104 mestizos). La segunda manifestación más reportada en afrodescendientes fue cefalea con 63 % (n=54). Mialgias tuvo mayor porcentaje de casos en los mestizos con 60 % (n=62). Las artralgias tuvieron una proporción parecida en las dos etnias de 58 % y 56 % en afrodescendientes y mestizos respectivamente, de igual manera con proporciones parecidas para el dolor abdominal de 40 % (afrodescendientes) y 38 % (mestizos). Náusea y vómito tuvieron una proporción parecida para ambas etnias con 30 % en afrodescendientes y 27 % en mestizos. El resto de manifestaciones clínicas no fueron muy comunes, con menos del 20 % de casos en cada manifestación para los dos grupos étnicos.

**Tabla 16. Relación de las manifestaciones clínicas según etnia**

Manifestaciones clínicas				
	Afrodescendientes	Mestizo	Afrodescendientes	Mestizo
Fiebre	86	104	100%	100%
Cefalea	54	49	63%	47%
Mialgias	50	62	58%	60%
Artralgias	50	58	58%	56%
Dolor retroocular	18	12	21%	12%
Dolor abdominal	34	39	40%	38%
Nausea/vómito	26	28	30%	27%
Hepatomegalia	0	0	0%	0%
Ictericia	2	4	2%	4%
Erupción	19	14	22%	13%
Petequias	12	8	14%	8%
Gingivorragia	5	3	6%	3%
Epistaxis	12	8	14%	8%
Purpura/equimosis	7	4	8%	4%
Melena	11	7	13%	7%
Hematuria	1	4	1%	4%
Hematemesis	4	1	5%	1%
Edema extremidades	0	4	0%	4%
Anasarca	0	0	0%	0%
Ascitis	0	0	0%	0%
Derrame pleural	0	0	0%	0%

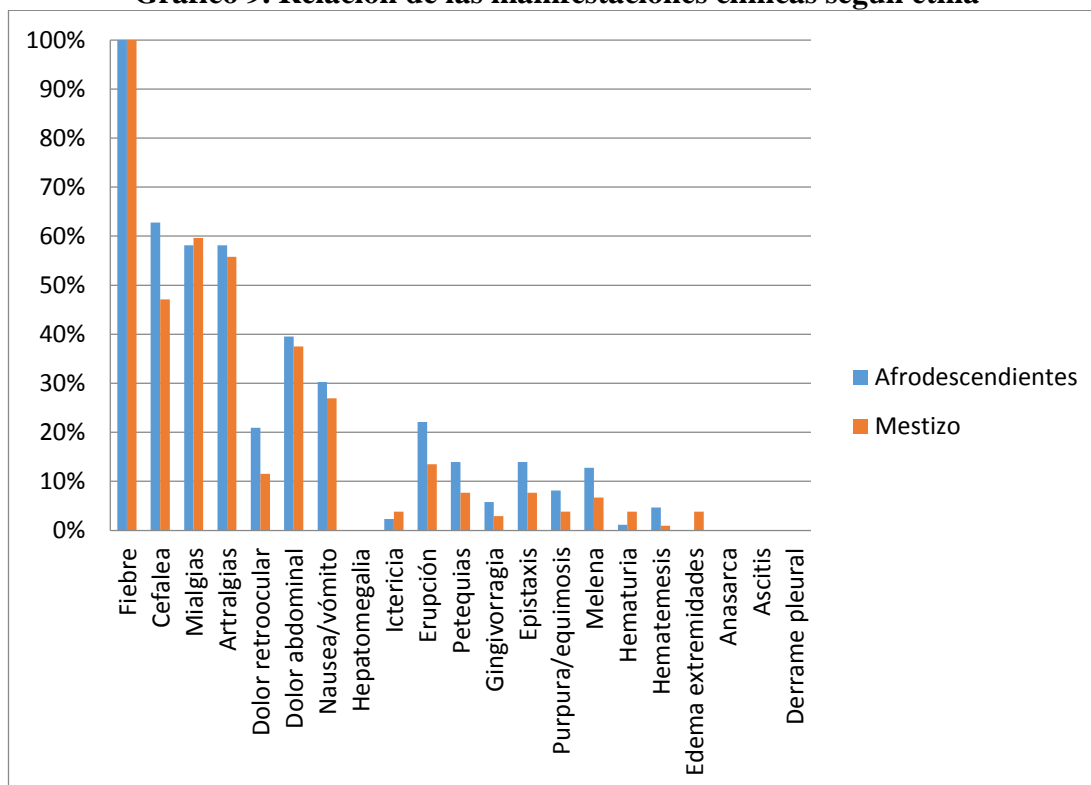
Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)



**Gráfico 9. Relación de las manifestaciones clínicas según etnia**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

En el gráfico podemos observar como la fiebre es una manifestación clínica común para los dos grupos étnicos presentándose en más del 100 % de casos. Observamos que hay una proporción parecida tanto para afrodescendientes y mestizos mayores al 50 % para manifestaciones como cefalea, mialgias y artralgias; con un claro predominio de cefalea en el grupo de afrodescendientes. Dolor abdominal podemos observar que se presentó en casi el 40 % de las dos etnias con proporciones parecidas, al igual que náusea y vómito pero estas últimas con menos del 30 % para las dos etnias. En el resto de manifestaciones clínicas podemos observar que no sobrepasaron del 20 %, pero si hay una mayor variedad de manifestaciones clínicas en la etnia afrodescendiente.

#### 4.3.7.- Relación de las manifestaciones clínicas según grupo etario

La fiebre se presentó en todos los grupos etarios (infante n=23, escolar n=46, adolescentes n= 35, adulto joven n=48, adulto mayor n=26 y tercera edad n=12). La cefalea es otra manifestación común, exceptuando los infantes (escolar n= 23, adolescentes n=24, adulto joven n=29, adulto mayor n= 17 y tercera edad n=9). En el caso de mialgias y artralgias el número de casos es similar para todos los grupos etarios sin incluir los infantes. El dolor abdominal es otra manifestación clínica que destaca con excepción de los infantes (escolar n=22, adolescentes n=14, adulto joven n=15, adulto mayor n=11 y tercera edad n=9). Finalmente dentro de manifestaciones con mayor reporte de casos encontramos náusea y vómito (escolares n=11, adolescentes n=9, adulto joven n= 17, adulto mayor n=9 y tercera edad n=7). Para las demás manifestaciones clínicas podemos observar que el hallazgo de éstas por grupo etario no superan los 10 casos en cada grupo.

**Tabla 17. Manifestaciones clínicas según grupo etario (número de casos)**

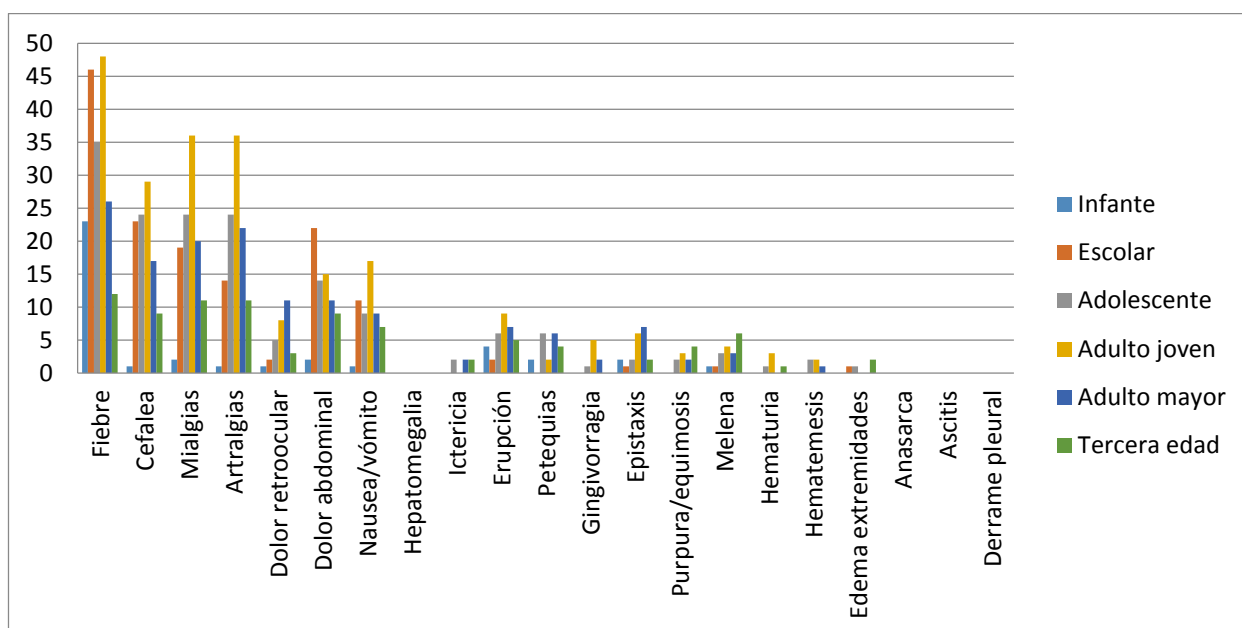
	Manifestaciones clínicas					
	Infante	Escolar	Adolescente	Adulto joven	Adulto mayor	Tercera edad
Fiebre	23	46	35	48	26	12
Cefalea	1	23	24	29	17	9
Mialgias	2	19	24	36	20	11
Artralgias	1	14	24	36	22	11
Dolor retroocular	1	2	5	8	11	3
Dolor abdominal	2	22	14	15	11	9
Nausea/vómito	1	11	9	17	9	7
Hepatomegalia	0	0	0	0	0	0
Ictericia	0	0	2	0	2	2
Erupción	4	2	6	9	7	5
Petequias	2	0	6	2	6	4
Gingivorragia	0	0	1	5	2	0
Epistaxis	2	1	2	6	7	2
Purpura/equimosis	0	0	2	3	2	4
Melena	1	1	3	4	3	6
Hematuria	0	0	1	3	0	1
Hematemesis	0	0	2	2	1	0
Edema extremidades	0	1	1	0	0	2
Anasarca	0	0	0	0	0	0
Ascitis	0	0	0	0	0	0
Derrame pleural	0	0	0	0	0	0

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 10. Manifestaciones clínicas según grupo etario (número de casos)**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

En el gráfico podemos observar que la manifestación más reportada en todos los grupos etarios es la fiebre, alcanzando casi 50 casos en el caso de escolares y adultos jóvenes, unos 35 casos en los adolescentes, cerca de 25 casos para los infantes y adultos mayores y sobrepasando los 10 casos en tercera edad. Se puede observar además un claro predominio de cefalea, mialgias y artralgias con más de 25 casos en el grupo de adultos jóvenes; los demás grupos etarios tienen un número de casos similar, menor a 25, para estas tres manifestaciones antes mencionadas a excepción del grupo de infantes que tiene un menor número de casos reportados en todas las manifestaciones. El dolor abdominal observamos que fue más reportado en el grupo de escolares con un poco más de 20 casos, mientras en los demás grupos etarios hay un reporte menor de 15 casos. Náusea y vómito causó más afectación en adultos jóvenes donde hay más de 15 casos, teniendo menos de 10 casos los demás grupos etarios. Las demás manifestaciones clínicas no fueron muy comunes al ser reportadas por los pacientes ya que no sobrepasan los 10 casos para cada grupo etario.

En la tabla, observamos que fiebre fue reportada en el 100 % de los grupos etarios. Los infantes reportan erupción (17%) y las otras manifestaciones menos del 10 %. Los escolares, cefalea (50%), dolor abdominal (48%), mialgias (41 %), artralgias (30%) y náusea y vómito (24%) y menos del 10 % en otras. Los adolescentes, cefalea, mialgias y artralgias (69%), dolor abdominal (40%), náusea y vómito (26%), erupción y petequias (17%) y dolor retroocular (14%), y menos del 10 % en otras. Los adultos jóvenes, mialgias y artralgias (75%), cefalea (60%), náusea y vómito (35%), dolor abdominal (31%), gingivorragia (19%), dolor retroocular (17%), epistaxis (13%) y las otras con menos del 10 %. Los adultos mayores, artralgias (85%), mialgias (77%), cefalea (65%), dolor abdominal y dolor retroocular (42%), náusea y vómito (35%), erupción y epistaxis (27%), petequias (23%) y otras con menos de 15 %. En la tercera edad, mialgias y artralgias (92%), cefalea y dolor abdominal (75%), náusea y vómito (58%), melena (50%), erupción (42%), petequias y púrpura (33%), dolor retroocular (25%) y las otras con reporte menor al 20 %.

**Tabla 18. Manifestaciones clínicas según grupo etario (porcentajes)**

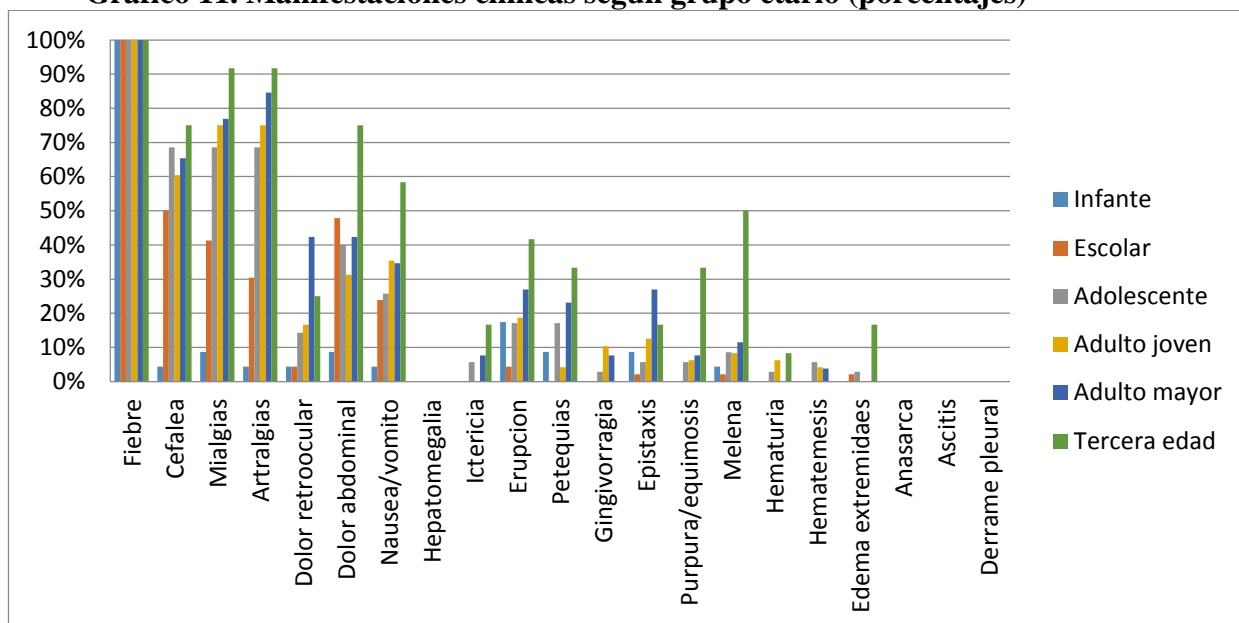
Manifestaciones clínicas						
	Infante	Escolar	Adolescente	Adulto joven	Adulto mayor	Tercera edad
Fiebre	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cefalea	4%	50%	69%	60%	65%	75%
Mialgias	9%	41%	69%	75%	77%	92%
Artralgias	4%	30%	69%	75%	85%	92%
Dolor retroocular	4%	4%	14%	17%	42%	25%
Dolor abdominal	9%	48%	40%	31%	42%	75%
Nausea/vómito	4%	24%	26%	35%	35%	58%
Hepatomegalia	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Ictericia	0%	0%	6%	0%	8%	17%
Erupción	17%	4%	17%	19%	27%	42%
Petequias	9%	0%	17%	4%	23%	33%
Gingivorragia	0%	0%	3%	10%	8%	0%
Epistaxis	9%	2%	6%	13%	27%	17%
Purpura/equimosis	0%	0%	6%	6%	8%	33%
Melena	4%	2%	9%	8%	12%	50%
Hematuria	0%	0%	3%	6%	0%	8%
Hematemesis	0%	0%	6%	4%	4%	0%
Edema extremidades	0%	2%	3%	0%	0%	17%
Anasarca	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Ascitis	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Derrame pleural	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 11. Manifestaciones clínicas según grupo etario (porcentajes)**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

En este gráfico podemos observar que el 100% en todos los grupos etarios tuvo fiebre, podemos destacar que el grupo de tercera tuvo un cuadro más variado de manifestaciones, alcanzando más del 90 % en mialgias y artralgias, seguido de cefalea y dolor abdominal con más del 70 %, náusea y vómito y melena en más del 50 %, erupción en más del 40 %, petequias y púrpura en más del 30 % y edema en extremidades casi en el 20 % de pacientes. Otro aspecto llamativo es el reporte de más del 50 % de cada grupo etario para cefalea, mialgias y artralgias; con excepción de los infantes. Dolor abdominal junto con náusea y vómito se reportan en menos del 50 % de casos, sin tomar en cuenta al grupo de tercera edad donde es mayor. Dolor retroocular tiene un reporte menor al 40 % para los grupos etarios con mayor afectación al grupo de adultos mayores. Otras manifestaciones que destacan son erupción, petequias y epistaxis con más del 20 % en adultos mayores. Las otras manifestaciones clínicas tienen un reporte menor al 10 %. En contraste con el gráfico de número de casos, observamos que el grupo de la tercera edad tiene un cuadro más variado de manifestaciones clínicas, respecto a los demás grupos etarios.

#### 4.3.8.- Relación de las manifestaciones clínicas con la forma clínica de dengue

Observamos que la fiebre se presentó en el 100 % de las dos formas clínicas de dengue. En la forma dengue observamos que se reportó mialgias en 56 %, artralgias en 53 %, cefalea en 51 %, dolor abdominal en 32 %, náusea y vómito en 22 % y erupción en 12 %, el reporte de otras manifestaciones fue menor al 10 %. En dengue severo observamos un reporte de artralgias y dolor abdominal en 78 %, cefalea y mialgias en 74 %, náusea y vómito en 67 %, melena en 59, dolor retroocular y erupción en 52 %, petequias en 41 %, epistaxis en 30 %, púrpura en 22 %, gingivorragia en 19 %, ictericia y hematemesis en 15 %, hematuria en 11 % y las otras manifestaciones en menos del 10%.

**Tabla 19. Relación de manifestaciones clínicas con la forma clínica del dengue**

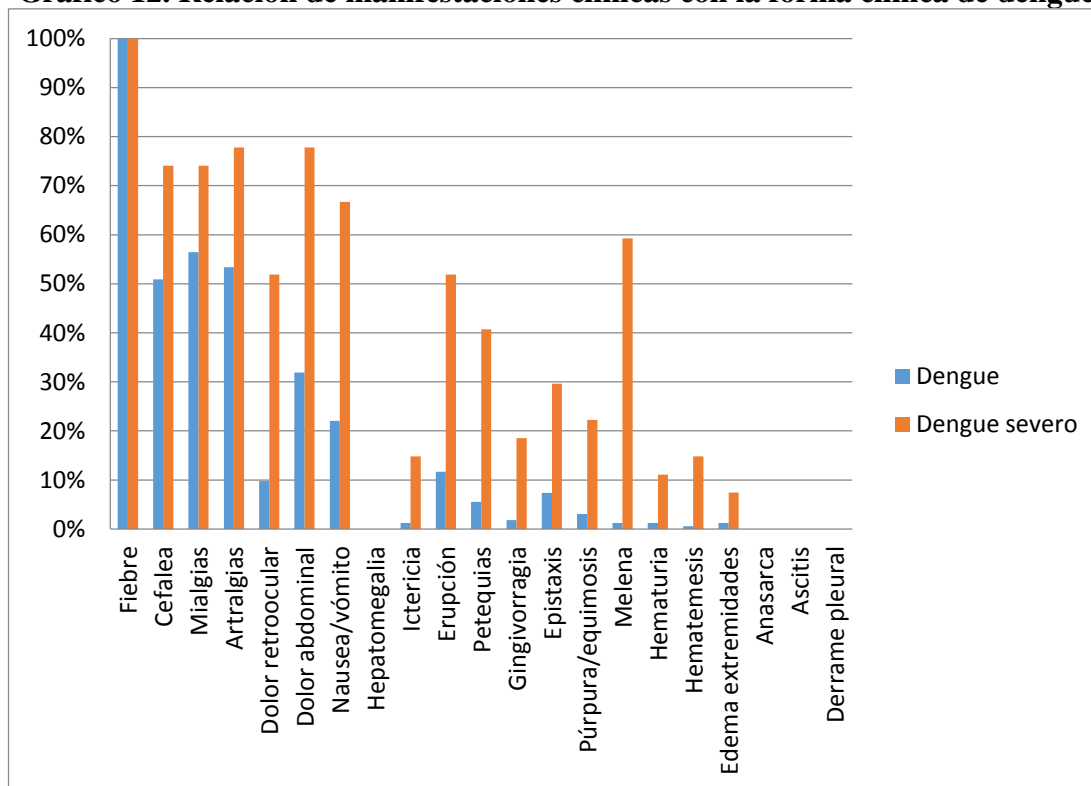
	Manifestaciones clínicas			
	Dengue	Dengue severo	Dengue	Dengue severo
Fiebre	163	27	100%	100%
Cefalea	83	20	51%	74%
Mialgias	92	20	56%	74%
Artralgias	87	21	53%	78%
Dolor retroocular	16	14	10%	52%
Dolor abdominal	52	21	32%	78%
Nausea/vómito	36	18	22%	67%
Hepatomegalia	0	0	0%	0%
Ictericia	2	4	1%	15%
Erupción	19	14	12%	52%
Petequias	9	11	6%	41%
Gingivorragia	3	5	2%	19%
Epistaxis	12	8	7%	30%
Púrpura/equimosis	5	6	3%	22%
Melena	2	16	1%	59%
Hematuria	2	3	1%	11%
Hematemesis	1	4	1%	15%
Edema extremidades	2	2	1%	7%
Anasarca	0	0	0%	0%
Ascitis	0	0	0%	0%
Derrame pleural	0	0	0%	0%

Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

**Gráfico 12. Relación de manifestaciones clínicas con la forma clínica de dengue**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

En la relación de las manifestaciones clínicas con la forma clínica de presentación del dengue podemos observar que fiebre se presentó en el 100 % de las dos formas clínicas. Se observa que el dengue severo produce un cuadro muy variado de manifestaciones clínicas en contraste con el dengue; artralgias y dolor abdominal en casi el 80 %, cefalea y mialgias en más del 70 %, náusea y vómito en más del 60 %, melena en casi el 60 %, erupción superando el 50 %, petequias en un 40 %, epistaxis en casi el 30 %, púrpura en más del 20 %, un reporte entre el 10 y 20 % para ictericia, gingivorragia y hematemesis, hematuria superando el 10 % y las demás manifestaciones con menos del 10 %. En el dengue podemos destacar cefalea, mialgias y artralgias en más del 50 %, seguido de dolor abdominal en más del 30 %, náusea y vómito superando el 20 % y dolor retroocular junto con erupción con un 10 %, el resto de manifestaciones con menos del 10 % de reporte.

#### 4.3.9.- Relación de las manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial

Observamos que la fiebre ocupa con 100 % para los dos grupos, tanto pacientes con hipertensión arterial y sin ella. En el caso de los pacientes con hipertensión arterial tenemos le siguen artralgias en 89 %, mialgias en 84%, cefalea en 81 %, dolor abdominal en 62 %, náusea y vómito en 49 %, erupción en 43 %, dolor retroocular en 41 %, petequias y melena en 24 %, epistaxis en 19 %, púrpura en 14 %, ictericia y gingivorragia en 11 % y el resto de manifestaciones en menos del 10 %. En el caso de pacientes sin hipertensión arterial esta seguida por mialgias en 53 %, artralgias en 49 %, cefalea en 48 %, dolor abdominal en 33 %, náusea y vómito en 24 %, erupción en 11 %, dolor retroocular en 10 % y el resto de manifestaciones en menos del 10 %.

**Tabla 20. Relación de manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial**

	Manifestaciones clínicas			
	HTA	No HTA	HTA	No HTA
Fiebre	37	153	100%	100%
Cefalea	30	73	81%	48%
Mialgias	31	81	84%	53%
Artralgias	33	75	89%	49%
Dolor retroocular	15	15	41%	10%
Dolor abdominal	23	50	62%	33%
Nausea/vómito	18	36	49%	24%
Hepatomegalia	0	0	0%	0%
Ictericia	4	2	11%	1%
Erupción	16	17	43%	11%
Petequias	9	11	24%	7%
Gingivorragia	4	4	11%	3%
Epistaxis	7	13	19%	8%
Purpura/equimosis	5	6	14%	4%
Melena	9	9	24%	6%
Hematuria	2	3	5%	2%
Hematemesis	3	2	8%	1%
Edema extremidades	2	2	5%	1%
Anasarca	0	0	0%	0%
Ascitis	0	0	0%	0%
Derrame pleural	0	0	0%	0%

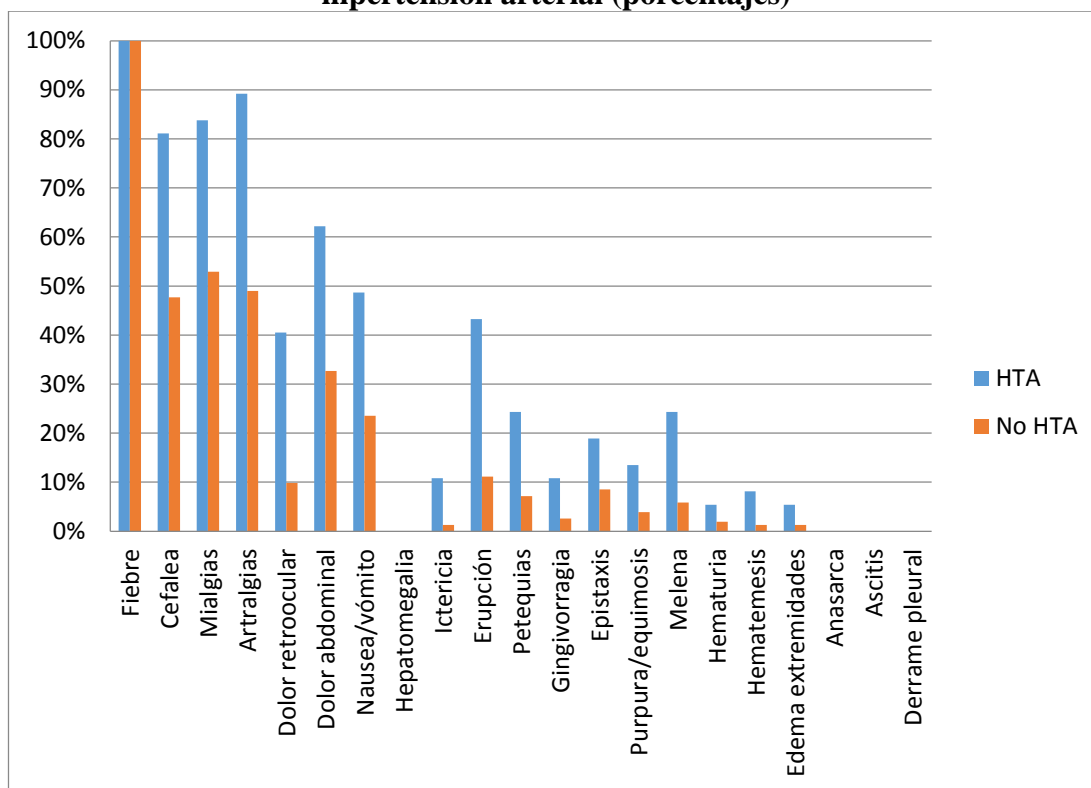
Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)



**Gráfico 13. Relación de manifestaciones clínicas con la presencia de hipertensión arterial (porcentajes)**



Fuente: Departamento de Estadística del hospital *Delfina Torres de Concha*, ciudad de Esmeraldas, provincia de Esmeraldas.

Autores: Juan Antonio Sierra Bottero (estudiante de Medicina PUCE)

Fernando Israel Zumárraga López (estudiante Medicina PUCE)

Observamos claramente en el gráfico que los pacientes con hipertensión arterial desarrollan cuadros clínicos más variados y complicados en contraste con los pacientes sin ella donde las manifestaciones son menores. La fiebre alcanza el 100 % para los dos grupos. En el caso de población hipertensa esta seguida por artralgias en casi el 90 %, cefalea y mialgias sobrepasando el 80 %, dolor abdominal en más del 60 %, náusea y vómito casi en el 50 %, erupción y dolor retroocular sobrepasando el 40 %, petequias y melena en más del 20 %, ictericia, gingivorragia y púrpura sobre pasando el 10 % y las demás manifestaciones con menos del 10 %. La fiebre en el caso de los pacientes sin hipertensión también alcanza el 100 %, seguida de mialgias sobrepasando el 50 %, cefalea y artralgias con un poco menos del 50 %, dolor abdominal en más del 30 %, náusea y vómito en más del 20 %, erupción y dolor retroocular sobrepasando el 10 % y el resto de manifestaciones menores al 10 %.

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El presente estudio fue útil para determinar el perfil epidemiológico y clínico de la enfermedad dengue en la población afrodescendiente y mestiza de la zona de Esmeraldas. El objetivo principal fue determinar si la hipertensión tenía o no influencia en las manifestaciones y forma clínica en poblaciones mestizas y afrodescendientes. La interrogativa surgió gracias a la evidencia que sugería que sí existen diferencias entre las poblaciones ya descritas en trabajos tanto latinoamericanos como del sudeste asiático (14,31). No existió una relación estadísticamente significativa entre la etnia y la forma clínica de dengue con un valor de  $\chi^2$  de 2,488 con 1 grado de libertad y una significación de 0,115. Sí encontramos relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y la presencia de hipertensión con un valor de  $\chi^2$  de 31,768 con 1 grado de libertad y una significación de 0,000. Estos datos son similares a los descritos por Teixeira en los cuales se encontró que la progresión a dengue severo estaba asociada a hipertensión (OR 1.6, 95% IC 1.1-2.1) (29).

Una de las limitaciones de este estudio es que se basó en la revisión de historias clínicas por lo que los datos podrían no ser los más veraces. Otra limitación es que los datos fueron recabados en un hospital de segundo nivel donde no existen algoritmos de diagnóstico y manejo de la enfermedad dengue por lo que pudieron existir múltiples interpretaciones de las mismas manifestaciones. Sin embargo permite explicar el comportamiento de la enfermedad dengue cuando los sujetos pertenecen a determinada etnia o poseen una comorbilidad como la hipertensión arterial.

De los pacientes estudiados cerca de la mitad correspondieron al sexo femenino (57,4% es decir 109 casos) de las cuales 98 (89,9%) sufrieron de dengue y 11 (10,1%) de dengue severo.

En cuestión de etnia la mayor población estudiada relativamente fue de 104 pacientes autodenominados mestizos (54,7%) de los cuales 11 sufrieron de dengue severo (10,6%).

Respecto a grupos etarios podemos decir que la mayoría fue escolares con 46 casos de dengue (24,2% de la población) de los cuales 2 fueron casos de dengue severo (4,3% de los escolares), seguido de los adultos jóvenes con 48 casos de dengue (25,3% de la

población) de los cuales 6 fueron de dengue severo (12,5% de los adultos jóvenes), a continuación los adolescentes con 35 casos de dengue (18,3% de la población) de los cuales 5 casos fue dengue severo (14,3% de los adolescentes), luego infantes con 23 casos de dengue (12,1% de la población) con 1 caso de dengue severo (4,3% de los infantes), seguidos de adultos mayores con 26 casos (13,7% de la población) con 8 casos de dengue severo (30,7% de los adultos mayores) y finalmente en la tercera edad se identificaron 12 casos de dengue (6,3% de la población) de los cuales 5 correspondieron a dengue severo (41,7% de los pacientes de tercera edad).

La mayor parte de la población estudiada no sufría de HTA al momento del estudio (37 pacientes o 19.5% fueron hipertensos). De hecho la proporción de gente hipertensa se aproximó bastante a la prevalencia de HTA determinada en la región para el año 2015 (50).

Hablando de las diferencias entre sexos podemos decir que los hombres presentan más manifestaciones clínicas que las mujeres. Destacan el dolor abdominal (43% en hombres y 35% en mujeres), dolor retroocular (20% en hombres y 13% en mujeres), erupción (23% en hombres y 13% en mujeres), epistaxis (15% en hombres y 7% en mujeres), petequias (14% en hombres y 8% en mujeres) y melena (14% en hombres y 6% en mujeres). Las mujeres en cambio presentaron más mialgias (64% en mujeres y 52% en hombres) y hematemesis (4% en mujeres y 1% en hombres) a pesar de que la fiebre y las artralgias fueron idénticas en ambos grupos (100% y 57% respectivamente). Estos datos se asemejan a los descritos por Arce en su estudio del 2014 en el cual el dolor abdominal fue uno de los hallazgos clínicos más frecuentes en 78% de los pacientes, se encontró también fiebre como signos universal y además la mayor parte de sujetos presentó manifestaciones de sangrado (23)

De igual forma se compararon las manifestaciones clínicas que afectaron a los dos grupos étnicos estudiados. En este caso las diferencias fueron menos evidentes ya que ambos grupos étnicos presentaron más o menos la misma frecuencia de manifestaciones y las mismas manifestaciones. Se destacan los casos con cefalea (63% en afrodescendientes y 47% en mestizos), erupción (22% y 13% respectivamente), petequias (14% y 8% respectivamente), epistaxis (14% y 8% respectivamente) y

melenas (13% y 7% respectivamente) en el grupo de afrodescendientes por ser más frecuentes que en los mestizos. Sin embargo estos últimos presentaron más casos de mialgias y hematuria (60% vs 58% y 4% vs 1% respectivamente). Esto va a la par con un similar perfil de la presentación de ambas formas clínicas en ambos grupos étnicos (18.6% de casos de dengue severo en afrodescendientes y 10.5% de casos de dengue severo en mestizos). Estos datos son contrarios a los encontrados por Restrepo en los cuales la proporción mayor de casos de dengue severo fue mayor en mestizos (16.3%) que en afrodescendientes (4.1%). En este estudio las manifestaciones más comunes fueron trombocitopenia y edema de extremidades con 66.7% y 15.4% respectivamente para el grupo de mestizos. Y 47.3% y 4.1% respectivamente para el grupo de afrodescendientes (14).

Al analizar las diferencias de las manifestaciones clínicas por grupos etarios observamos que en el grupo de tercera edad hubo una mayor afectación de manifestaciones clínicas pese al menor número de casos encontrados que pertenecen a este grupo. Las manifestaciones que más se destacan son fiebre (todos los casos), mialgias y artralgias (92%), cefalea y dolor abdominal (75%), náusea y vómito (58%), melena (50%), erupción (42%), petequias y púrpura (33%), ictericia, epistaxis y edema de extremidades (17%). En el grupo de adultos jóvenes observamos que todos los casos presentaron fiebre, mialgias y artralgias (75%), cefalea (60%), náusea y vómito (35%), dolor abdominal (31%), estos datos coinciden con los datos descritos por Restrepo sobre las mialgias y artralgias, sin embargo la presencia de cefalea es menor en comparación con dicho estudio realizado en 2010, de igual forma las manifestaciones de dolor abdominal, náusea y vómito son mucho menores en nuestro estudio(14). Al igual que en todos los grupos, todos los adolescentes presentaron fiebre, datos idénticos se reportaron en cefalea, mialgias y artralgias (69% de los casos), la otra manifestación importante en este grupo fue dolor abdominal (40%), al compararlo con el estudio realizado por Restrepo encontramos que la cefalea, mialgias y artralgias es menor en nuestra investigación, sin embargo el dolor abdominal para este grupo tiene un valor parecido en las dos investigaciones(14). En los dos grupos de menores se debe destacar la falta de manifestaciones demostrada por el grupo de infantes, si bien todos presentaron fiebre, la manifestación que le sigue es erupción con 17 %. Esto

podría responder a la falta de comunicación por parte del infante. Sobre los escolares concluimos que todos los casos presentaron fiebre, apenas la mitad presentó cefalea, dolor abdominal (48%), mialgias (41%) y artralgias (30%), comparado con el estudio de Arce se encontró que la cefalea no fue estudiada, el dolor abdominal fue superior a nuestro resultado (78%), no se estudiaron mialgias y artralgias, además la investigación de Arce reporta 20 % de exantema, mientras nuestra investigación encontró un 4 %; además sangrado de mucosas en 16 % y nuestra investigación encontró un 2 % de epistaxis y ningún caso de gingivorragia(23).

A continuación se analizó la relación entre las manifestaciones clínicas y la forma clínica de la enfermedad. Hablando de dengue las manifestaciones más frecuentes fueron fiebre (100 %), mialgias (56%), artralgias (53%), cefalea (51%), dolor abdominal (32%), náusea y vómito (22%). Obviamente al hablar de dengue severo las manifestaciones fueron mucho más diversas, se mantiene fiebre con el 100 % de los casos, tenemos a cefalea (74%), mialgias (74%), artralgias (78%), dolor abdominal (78%), náusea y vómito (67%) bordeando el 70 % de los casos. Vemos entonces que las mismas manifestaciones se presentan en hasta un 20% más de las veces cuando el cuadro es de dengue severo en comparación a cuando el caso es de dengue. Alrededor del 50% de los casos presentaron dolor retroocular (52%), erupción (52%) y melenas (59%), cerca del 40% presentaron petequias (41%), 30 % presentaron epistaxis; 22% presentaron púrpura o equimosis, entre 10 y 20% presentaron ictericia (15%), gingivorragia (19%), hematuria (11%) y hematemesis (15%). Todo esto se asemeja a la investigación llevada a cabo por Sam, en la cual la mayoría de casos con dengue severo presentaron dolor abdominal, náusea, vómito y sangrado. El mismo estudio además reporta fallo multiorgánico, sangrado severo y coagulopatía como causas de muerte, las cuales no fueron descritas en nuestra investigación(33). Sin embargo debemos denotar que muchos de los diagnósticos de dengue severo en las historias clínicas no fueron realizados en base a los criterios internacionales para la enfermedad.

Finalmente analizamos las diferentes frecuencias de las manifestaciones clínicas según la presencia o ausencia de hipertensión arterial. Encontramos que la población hipertensa fue la más afectada pese al menor número de casos encontrados respecto a la población estudiada. Tanto la población de sujetos con hipertensión como aquella

sin hipertensión reportaron fiebre en la totalidad de los sujetos. Se reporta artralgias (89% en hipertensos y 49% en no hipertensos), mialgias (84% y 53% respectivamente), cefalea (81% y 48% respectivamente), dolor abdominal (62% y 33% respectivamente), náusea y vómito (49% y 24 % respectivamente). En el caso de dolor retroocular la diferencia es abismal (41% en hipertensos y 10 % en no hipertensos), erupción de igual forma (40 % y 11 % respectivamente), petequias y melena (24 % y 7 % respectivamente). Más del 10 % de los pacientes hipertensos presentaron púrpura (14%), ictericia (11%) y gingivorragia (11%). Mientras tanto estos síntomas fueron casi excepcionales en el grupo de no hipertensos (4%, 1%, y 3% respectivamente). Al final, los pocos casos de hematuria, hematemesis y edema de extremidades observados en este trabajo fueron casi exclusivamente expuestos en pacientes hipertensos; 5%, 8% y 5% respectivamente de pacientes hipertensos presentaron dichos síntomas en comparación al 2%, 1% y 1% respectivamente de pacientes no hipertensos presentaron dichos síntomas. Todos estos hallazgos son similares a los que se publicaron en el estudio de Teixeira en el cual se analiza la influencia de la hipertensión arterial como comorbilidad para mayor número de complicaciones y severidad en el dengue (29).

Este trabajo de investigación ha permitido observar las deficiencias del sistema de salud en cuanto al diagnóstico de los pacientes con dengue. Además demostró la falta de prevención e información para los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial en las zonas endémicas de la enfermedad viral. Proponemos que se realice una investigación más amplia respecto al resto de las provincias endémicas de la enfermedad para poder determinar mejores estrategias de prevención para la población en general y en especial para poblaciones en riesgo de mayores complicaciones.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1.- Conclusiones**

- En la investigación encontramos que el sexo femenino es más afectado por el dengue con 57.4% en comparación al sexo masculino 42.6%. Igualmente el 17.4% de la población estudiada correspondió a hombres afrodescendientes y 27.8% a mujeres afrodescendientes. De forma similar 25.2% fueron hombres mestizos y 29.5% fueron mujeres mestizas.
- En la población estudiada se encontró el 36.8% (70 casos) de pacientes afrodescendientes con dengue y 8.4% (16 casos) con dengue severo. Se encontró también 48.9% (93 casos) de pacientes mestizos con dengue y 5.7% (11 casos) con dengue severo.
- Las manifestaciones de cefalea, erupción, petequias, epistaxis y melenas fueron más frecuentes en el grupo de afrodescendientes que en los mestizos (63%, 22%, 14%, 14%, y 13% respectivamente para este grupo en comparación a 47%, 13%, 8%, 8% y 7% respectivamente para el grupo de mestizos). Sin embargo los mestizos presentaron más casos de mialgias y hematuria (60% y 4% respectivamente para este grupo en comparación a 58% y 1% respectivamente para el grupo de sujetos afrodescendientes).
- El dengue en el grupo de infantes fue de 34,7% en pacientes mestizos y 65,2% en afrodescendientes; en escolares fue de 60,8% y 39,1 % respectivamente; en adolescentes fue de 60% y 40% respectivamente; en adultos jóvenes fue de 56,2 % y 43,7 %; en adultos mayores fue de 61,5% y 38,4% respectivamente y en tercera edad fue de 33,3% y 66,7% respectivamente.
- Se encontró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HTA como desencadenante de un mayor número de manifestaciones clínicas y predictor de severidad en la forma clínica de la enfermedad en los sujetos estudiados, con un valor de  $\chi^2$  de 31.768 con 1 grado de libertad y una significación de 0.000.

## **6.2.- Recomendaciones**

- Se debe desarrollar guías de manejo que hagan hincapié en las comorbilidades de los pacientes con sospecha de dengue en especial aquellos con hipertensión arterial ya que estos son vulnerables a la forma clínica severa y a manifestaciones clínicas más variadas y graves.
- En nuestra experiencia en un hospital que se encuentra en una zona endémica, evidenciamos que el diagnóstico tiende a ser apresurado y no específico, por lo cual recomendamos crear un algoritmo de diagnóstico y manejo que se pueda aplicar a nivel nacional y en especial en zonas endémicas.
- Se debe desarrollar campañas de prevención para educar a las personas en zonas endémicas, del mayor riesgo que corren aquellos con diagnóstico de HTA.
- Se recomienda hacer un especial énfasis en el control del vector, debido a que esto limitaría el esparcimiento de dengue así como de otros cuadros infecciosos como Chikungunya y Zika.
- Tomando en cuenta que la enfermedad dengue es endémica en nuestro país, recomendamos realizar estudios que determinen los serotipos más frecuentes e infecciones secundarias para poder ampliar el espectro del diagnóstico.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron P. Simmons, Ph.D., Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D., Nguyen van Vinh Chau, M.D., Ph.D., and Bridget Wills, M.D. DM. Dengue — NEJM [Internet]. The New England journal of medicine. 2012. p. 1423–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110265>
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;496(7446):504–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
3. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(1):128–35.
4. Streit JA, Yang M, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Upward trend in dengue incidence among hospitalized patients, United States. Emerg Infect Dis. 2011;17(5):914–6.
5. Thein T-L, Ng E-L, Yeang MS, Leo Y-S, Lye DC. Risk factors for concurrent bacteremia in adult patients with dengue. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2015; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118215008130>
6. Campos KB, Amâncio FF, de Araújo VEM, Carneiro M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. Trop Med Int Health [Internet]. 2015;20(2):211–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345964>
7. Quintero J, Brochero H, Manrique-Saide P, Barrera-Pérez M, Basso C, Romero S, et al. Ecological, biological and social dimensions of dengue vector breeding in five urban settings of Latin America: a multi-country study. BMC Infect Dis [Internet]. 2014;14(1):38. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84892564871&partnerID=tZOtx3y1>
8. Wai KT, Arunachalam N, Tana S, Espino F, Kittayapong P, Abeyewickreme W, et al. Estimating dengue vector abundance in the wet and dry season: implications for targeted vector control in urban and peri-urban Asia. Pathog Glob Health [Internet]. 2012;106(8):436–45. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84871949303&partnerID=tZOtx3y1>
9. Murray, Patrick. Rosenthal, Ken. Pfaller M. Microbiología Médica. Sexta Edic. Mosby E, editor. Espana: Elsevier; 2009. 611-615 p.
10. Cameron P. Simmons, Ph.D., Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D., Nguyen van Vinh Chau, M.D., Ph.D., and Bridget Wills, M.D. DM. Dengue — NEJM. The New England journal of medicine. 2012. p. 1423–32.

11. Brien JD, Austin SK, Sukupolvi-Petty S, O'Brien KM, Johnson S, Fremont DH, et al. Genotype-specific neutralization and protection by antibodies against dengue virus type 3. *J Virol* [Internet]. 2010;84(20):10630–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702644>
12. Wahala WMPB, Donaldson EF, De Alwis R, Accavitti-Loper MA, Baric RS, De Silva AM. Natural strain variation and antibody neutralization of dengue serotype 3 viruses. *PLoS Pathog.* 2010;6(3).
13. Villar LÁ, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, et al. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. *Biomédica.* 2013;33(Supl.1):108–16.
14. Restrepo B. N., Ramírez R., Agudelo P., Avendaño E., Chacón J. C., Rojas W. et al. Características clínicas y niveles de citocinas en pacientes con Dengue y su relación con la raza. Colombia. *Rev Biomed.* 2010;21(3):137–47.
15. Hang VTT, Holmes EC, Veasna D, Quy NT, Hien TT, Quail M, et al. Emergence of the Asian 1 genotype of dengue Virus serotype 2 in viet Nam: in vivo fitness advantage and lineage replacement in South-East Asia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(7).
16. México GM De, Castro-mussot ME, Machain-williams C, Loroño-pino MA. Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue I ntroducción Interferones tipo I. 2013;10–2.
17. Khor CC, Chau TNB, Pang J, Davila S, Long HT, Ong RTH, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nat Genet* [Internet]. 2011;43(11):1139–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3223402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Tricou V, Minh NN, Farrar J, Tran HT, Simmons CP. Kinetics of viremia and NS1 antigenemia are shaped by immune status and virus serotype in adults with dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(9).
19. Castro R, Pinzon HS, Alvis-Guzman N. f observational studies on oxidative/nitrosative stress involvement in dengue pathogeneA systematic review osis\rRevision sistematica de los estudios observacionales sobre el papel del estres oxidativo-nitrosativo en la patogenesis del dengue. *Colomb Med* [Internet]. 2015;46(3):140–8. Available from: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015450078\http://sfx.ucl.ac.uk/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=0120-8322&isbn=&volume=46&issue=3&spage=140&pages=140-148&date=2015&title=Colombia+Medica&atitl](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015450078\http://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=0120-8322&isbn=&volume=46&issue=3&spage=140&pages=140-148&date=2015&title=Colombia+Medica&atitl)
20. Salgado DM, Garzón M, Vega R, Panqueba C. PATTERN OF SERUM CYTOKINES IN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN NEIVA , COLOMBIA Patrón de citoquinas en niños con dengue

hemorrágico en Neiva , Colombia. 2010;

21. García G, González D, Sánchez L, Pérez AB, Sierra B, Guzmán MG. Polimorfismo Del Receptor FcγRIIa Y Su Posible Relación Con Las Manifestaciones Clínicas Del Dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(10):621–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22817980>
22. Mittal S, Mittal S, Govil T. Devising a prognostic predictive scale based on lactate dehydrogenase levels in dengue. *Astrocyte* [Internet]. 2015;2(2):69. Available from: <http://www.astrocyte.in/text.asp?2015/2/2/69/172679>
23. Study C. Estudio comparativo de características clínicas , laboratoriales y terapéuticas en Lactantes y Escolares hospitalizados por Fiebre Dengue Comparative Study. 2014;41.
24. Acosta GY, Rodríguez JA, Salgado D. Compromiso Neurologico En Niños Con Dengue En El Hospital Universitario De Neiva. *Rev Fac Salud*. 2013;(Enero - Junio):57–63.
25. González M. Características clínicas de pacientes hospitalizados durante un brote epidémico de dengue. *Soc Paraguaya Med Interna* [Internet]. 2015;2(2):52–62. Available from: <http://www.revista.spmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/38>
26. Nacional DEL, Real R, Rojas G, Correa D, Barrios MDLÁ, Aldama F, et al. Manifestaciones sistémicas del dengue Systemic manifestations of dengue. 2013;5(2):8–16.
27. Feitas Mendoza E, Ortiz OVelar C, Ferreira Gaona M, Diaz Reissner C. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos . Hospital Central “ Dr . Emilio Cubas ” del Instituto de Previsión Social , Paraguay Epidemiological characterization of dengue in the “ Dr . Emilio Cubas ” Adult Intensi. 2015;13(1):31–40.
28. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: A case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5).
29. Teixeira MG, Paixão ES, Costa M da CN, Cunha R V., Pamplona L, Dias JP, et al. Arterial Hypertension and Skin Allergy Are Risk Factors for Progression from Dengue to Dengue Hemorrhagic Fever: A Case Control Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):1–8.
30. Saqib MAN, Rafique I, Bashir S, Salam AA. A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014;7:205. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3997840&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han WW, Coelho GE, et al.

Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(1):e0004284. Available from: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004284>

32. Amâncio FF, Heringer TP, De Oliveira CDCHB, Fassy LB, De Carvalho FB, Oliveira DP, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):1–16.
33. Sam SS, Omar SFS, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):1–7.
34. Lam PK, Tam DTH, Dung NM, Tien NTH, Kieu NTT, Simmons C, et al. A prognostic model for development of profound shock among children presenting with dengue shock syndrome. *PLoS One*. 2015;10(5):1–13.
35. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;8(12):530–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2459>
36. Chaterji S, Allen JC, Chow A, Leo YS, Ooi EE. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):224–8.
37. Prada Arismendi J, Buitrago JA, Beltrán J, Chavarro OL, Castellanos JE. Evaluación del valor diagnóstico de la detección de NS1 en pacientes con dengue agudo. *Salud Bosque*. 2012;2(1):7–16.
38. Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados Early Indicators of Severe Dengue in Hospitalized Patients. 2014;41(1):113–20.
39. Rey-Caro LA, Villar-Centeno LÁ. Linfocitos atípicos en dengue: Papel en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Ciencias la Salud*. 2012;10(3):323–35.
40. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(1):127–34.
41. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2011;16(8):936–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624014>
42. Tricou V, Minh NN, van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in vietnamese

- adults. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(8).
43. Lang J. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2012;54(SUPPL.18):15–7.
  44. Iramain R, Jara A, Cardozo L, Bogado N, Morinigo R. Tratamiento del Shock por Dengue en la Unidad de Emergencias Pediátricas Treatment of Dengue Shock in a Pediatric Emergency Unit. Pediatr (Asunción). 2013;40(1):11–8.
  45. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Treatment of dengue fever. Infect Drug Resist. 2012;5(1):103–12.
  46. Cooke Ana. Conocimientos, Actitudes Y Prácticas Sobre Dengue En Dos Barrios Del Corregimiento De Pocrí, Distrito De Aguadulce, Provincia De Coclé Panamá, Septiembre 2009. Rev Med Cient. 2010;23:12–23.
  47. Torres López TM, Lizeth Guerrero Cordero J, Guadalupe Salazar Estrada J. Dimensiones culturales del dengue que favorecen o dificultan su prevención en México. (Spanish). Cult Dimens dengue that Help or hinder its Prev Mex [Internet]. 2012;31(3):197–203. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=85387172&lang=es&site=ehost-live>
  48. Mercedes AM, Támara MG, Magdalena AM. Dengue : Una Enfermedad Persistente Todo El Año Dengue : a Persistent Disease in All the Year. R E V I S T A C I E N C I A S B I O M É D I C A S Artículos Orig. 2015;79–84.
  49. Torres JR, Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. Cad Saude Publica. 2007;23:23–31.
  50. Bautista Leonelo, Vera Cala E., Villamil Lina María, Bautista Liliana Le. Factores de riesgo asociados con la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga , Colombia. Media. 2012;44(29):399–405.

## APÉNDICE

### Anexo I. Hoja de Control de Datos

#### Hoja de recolección de datos

**Título del Investigación:** Manifestaciones y Formas Clínicas de Dengue en población afro descendiente y mestiza y su correlación con hipertensión arterial en el período de Enero a Octubre de 2015 en el Hospital Delfina Torres de Concha de la ciudad de Esmeraldas.

**HCl del paciente:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_ **Grupo étnico:** \_\_\_\_\_

#### Grupo Etario

Infantes (1 mes a 5 años)	
Escolares (5 a 12 años)	
Adolescentes ( 12 a 18 años)	
Adulto Mayor (40 a 65 años)	
Adulto Mayor (40 a 65 años)	
Tercera Edad (mayor de 65 años)	

#### Forma Clínica:

- A. Dengue
- B. Dengue Severo

#### Manifestaciones Clínicas:

Fiebre		Gingivorragia	
Cefalea		Epistaxis	
Mialgias		Púrpura/Equimosis	
Artralgias		Melena	
Dolor retroocular		Hematuria	
Dolor abdominal		Hematemesis	
Náusea/vómito		Edema en extremidades	
Hepatomegalia		Anasarca	
Ictericia		Ascitis	
Erupción		Derrame Pleural	
Petequias			

**Hipertensión Arterial:** SI\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

## Anexo II. Hoja General de Control de Datos

									H.Cl.
									Sexo
									Etnia
									G. etario
									Forma clinica
								Fiebre	
								cefalea	
								mialgias	
								artralgias	
								dolor reocular	
								dolor abdominal	
								nausea/ vomito	
								hepatomegalia	
								ictericia	
								erupcion	
								petequias	
								gingivorragia	
								epistaxis	
								purpura/ equimosis	
								melena	
								hematuria	
								hematemesis	
								edema de extremidades	
								anasarca	
								ascitis	
								derrame pleural	
									Hipertension arterial

## **Anexo III. Declaración de Helsinki**

Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

### **Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### **Principios generales**

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.



9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

### **Riesgos, Costos y Beneficios**

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

### **Grupos y personas vulnerables**

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

### **Requisitos científicos y protocolos de investigación**

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

### **Comités de ética de investigación**

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

### **Privacidad y confidencialidad**

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

### **Consentimiento informado**

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha

investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

### **Uso del placebo**

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

### **Estipulaciones post ensayo**

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.